

**Herstellung und Eigenschaften
makrocyclischer Polyamine**

Karl Heinrich Mayer

=

1960



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Herstellung und Eigenschaften makrocyclischer Polyamine

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Ludwig-Maximilians-Universität

München

vorgelegt

von

Karl Heinrich Mayer

aus

Heidenheim an der Brenz

1960



Berichterstatter: Prof. Dr. R. Huisgen

Tag der mündlichen Prüfung: 30. 11. 1960

Druck: Steinbauer u. Hagemann, München 2

Meiner lieben Frau

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Leitung von

Herrn Prof. Dr. H. Stetter

im Institut für Organische Chemie der Universität München in der Zeit von Februar 1957 bis Juli 1960 durchgeführt.

Meinem verehrten Lehrer danke ich herzlich für die freundliche Hilfe und grosszügige Förderung.

Herrn Prof. Dr. R. Huisgen danke ich für die Übernahme der Berichterstattung.

Herrn Privatdozent Dr. E. Biekert hat freundlicherweise die IR-Spektren aufgenommen und diskutiert.

Ausserdem sei dankbar aller Studenten gedacht, die durch präparative Mithilfe zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.

Inhaltsübersicht

	Seite
<u>Theoretischer Teil</u>	
A) Einleitung	1
B) Synthese der makrocyclischen Tetramine	3
I. Literaturübersicht	3
II. Darstellung der N,N'-Ditosylalkylendiamin-dicarbonsäure- chloride	7
1. Darstellung von N,N'-Ditosyl-trimethylendiamin-diessig- säure-dichlorid	8
2. Darstellung von N,N'-Ditosyl-äthylendiamin-diessigsäure- dichlorid	10
3. Versuche zur Darstellung von N,N'-Ditosyl-trimethylen- diamin-dipropionsäure-dichlorid	10
4. Darstellung von N,N'-Ditosyl-äthylendiamin-dipropion- säure-dichlorid	11
III. Ringschlüsse zu makrocyclischen Diamiden	12
1. Methodik	12
2. Übersicht über die durchgeführten Cyclisierungen	12
3. Eigenschaften der N,N'-Ditosyl-tetraaza-dioxo-cycloalkane	13
4. Molekulargewichtsbestimmungen	13
IV. Spaltung der makrocyclischen Diamide. Darstellung der Tetramine	14
V. Eigenschaften und Reaktionen der makrocyclischen Tetramine .	15
1. Allgemeine physikalische und chemische Eigenschaften ...	15
2. Darstellung von Derivaten	15
3. Kondensationsversuche mit 1,4,8,11-Tetraaza-cyclo- tetradecan	16
4. Papierchromatographie der Tetramine	17
5. Infrarotspektren	18
6. Basizität und Komplexbildung	22
C) Versuche zur Darstellung des Trimethylen-pyrazolidin-Ringsystems ..	33
I. Versuche zur Darstellung von Trimethylenpyrazolidin aus N,N'-Diallylhydrazin	34
II. Versuche zur Darstellung von 3,7-disubstituierten Trimethylen- pyrazolidinen durch MANNICH-Kondensation	34

III. Versuche zur Darstellung und DIECKMANN-Kondensation von Hydrazin-tetraessigsäure-äthylester	34
--	----

Experimenteller Teil

A) Darstellung und Eigenschaften makrocyclischer Tetramine	39
I. Darstellung von N,N'-Ditosyl-trimethylendiamin-diessigsäure-dichlorid	39
1. Darstellung von N-Tosyl-äthanolamin	39
2. Versuch zur Darstellung von N,N'-Ditosyl-trimethylen-diamin-diessigsäure aus N-Tosyl-äthanolamin	39
3. Darstellung von N-Tosyl-glycin-methylester	39
4. Versuch zur Darstellung von N,N'-Ditosyl-trimethylen-diamin-diessigsäure-dimethylester aus N-Tosyl-glycin-methylester	40
5. Darstellung von N,N'-Ditosyl-trimethylendiamin	40
6. Darstellung von N,N'-Ditosyl-trimethylendiamin-diessigsäure-dimethylester	40
7. Darstellung von N,N'-Ditosyl-trimethylendiamin-diessigsäure	41
8. Darstellung von N,N'-Ditosyl-trimethylendiamin-diessigsäure-dichlorid	42
9. Darstellung des Methylesters und des Amids aus N,N'-Ditosyl-trimethylendiamin-diessigsäure-dichlorid	42
II. Darstellung von N,N'-Ditosyl-äthylendiamin-diessigsäure-dichlorid	43
1. Darstellung von N,N'-Ditosyl-äthylendiamin-diessigsäure-dimethylester	43
2. Darstellung von N,N'-Ditosyl-äthylendiamin-diessigsäure	43
3. Darstellung von N,N'-Ditosyl-äthylendiamin-diessigsäure-dichlorid	44
4. Darstellung des Methylesters und des Amids aus N,N'-Ditosyl-äthylendiamin-diessigsäure-dichlorid	44
III. Versuche zur Darstellung von N,N'-Ditosyl-trimethylen-diamin-dipropionsäure-dichlorid	45
1. Darstellung von N,N'-Ditosyl-trimethylendiamin-dipropionsäure-dimethylester	45
2. Darstellung von N,N'-Ditosyl-trimethylendiamin-dipropionsäure-dinitril	46

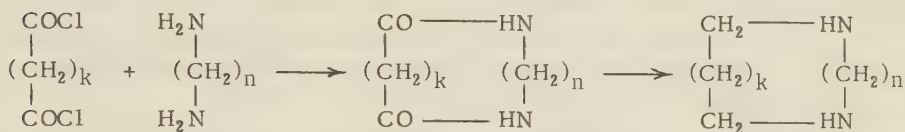
3. Darstellung von N,N'-Ditosyl-trimethylen-diamin-dipropionsäure	46
IV. Darstellung von N,N'-Ditosyl-äthylendiamin-dipropionsäure-dichlorid	47
1. Darstellung von N,N'-Ditosyl-äthylendiamin-dipropionsäure-dimethylester	47
2. Darstellung von N,N'-Ditosyl-äthylendiamin-dipropionsäure-dinitril	47
3. Darstellung von N,N'-Ditosyl-äthylendiamin-dipropionsäure	48
4. Darstellung von N,N'-Ditosyl-äthylendiamin-dipropionsäure-dichlorid	48
V. Ringschlüsse zu makrocyclischen Diamiden	48
1. Methodik	48
2. Eigenschaften der makrocyclischen Diamide	50
3. Bestimmung der Molgewichte	52
VI. Spaltung der makrocyclischen Diamide. Darstellung der Tetramine	53
1. Methodik	53
2. Eigenschaften der makrocyclischen Tetramine	54
3. Darstellung von Derivaten	55
VII. Kondensationsversuche zwischen Diaminen und Dihalogeniden	58
1. Versuch zur Darstellung von 1.4.8.11-Tetraaza-cyclo-tetradecan aus Äthylendiamin u. Trimethylen-dibromid ...	58
2. Versuch zur Darstellung von 1.4.8.11-Tetraaza-cyclo-tetradecan aus 1.9-Diamino-3.7-diaza-nonan und Tri-methylen-dibromid	58
3. Versuche zur Darstellung von 1.8-Diaza-cyclotetradecan aus Hexamethylen-diamin und Hexamethylen-dihalogeniden	60
VIII. Papierchromatographie der Tetramine	61
IX. Basizität und Komplexbildung von 1.4.8.11-Tetraaza-cyclo-tetradecan und 1.4.11.14-Tetraaza-cycloheptadecan	62
1. Messtechnik	62
2. Berechnung der Konstanten	63
B) Versuche zur Darstellung des Trimethylenpyrazolidin-Ringsystems ..	66
I. Darstellung und Kondensation von N,N'-Diallyl-hydrazin ...	66

	Seite
1. Darstellung von N,N'-Dibenzoyl-diallyl-hydrazin	66
2. Darstellung von N,N'-Diallyl-hydrazin	67
3. Versuch zur Darstellung von Trimethylenpyrazolidin	69
II. Versuche zur Darstellung von 3.7-disubstituierten Trimethylen- pyrazolidinen durch MANNICH-Kondensation	69
1. Mit Acetophenon als H-acider Komponente	69
2. Mit Aceton als H-acider Komponente	69
III. Versuche zur Darstellung und DIECKMANN-Kondensation von Hydrazin-tetraessigsäure-äthylester	70
1. Alkylierung von Hydrazin mit Halogenessigsäuren	70
2. Alkylierung von Hydrazin mit Formaldehyd und Blausäure . .	71

THEORETISCHER TEIL

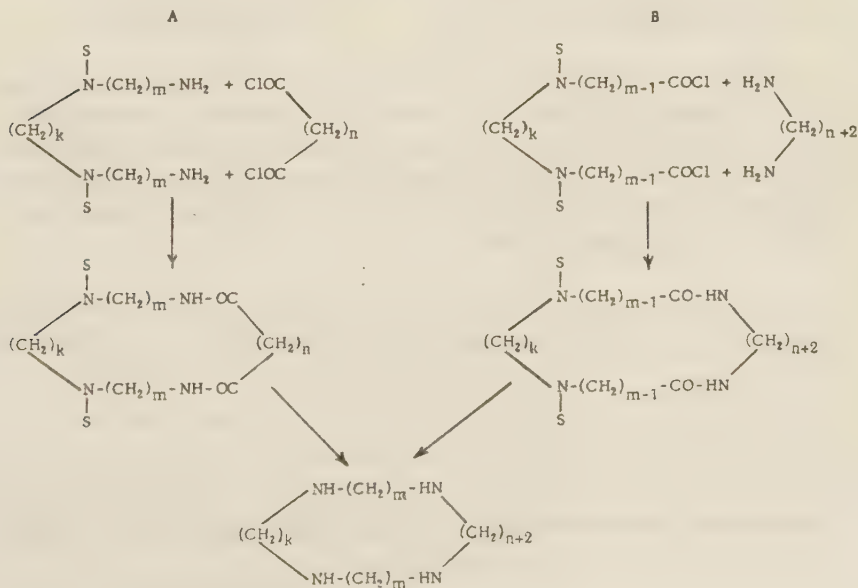
A) Einleitung

Mit der Einführung einer neuen Ringschlussmethode durch H. STETTER und Mitarb. (Lit. 1) sind die makrocyclischen Diamide und ihre Reduktionsprodukte, die makrocyclischen Diamine, sehr leicht zugänglich geworden:



Die Umsetzung von Dicarbonsäuredichloriden mit Diaminen führt bei konsequenter Einhaltung des RUGGLI-ZIEGLERschen Verdünnungsprinzips (Lit. 2) überwiegend zu cyclischen Reaktionsprodukten. Das Verfahren greift auf einen Gedanken zurück, den erstmals P. RUGGLI (Lit. 3) bei der Kondensation von Dicarbonsäuredichloriden mit Diaminotolanen zu verwirklichen suchte.

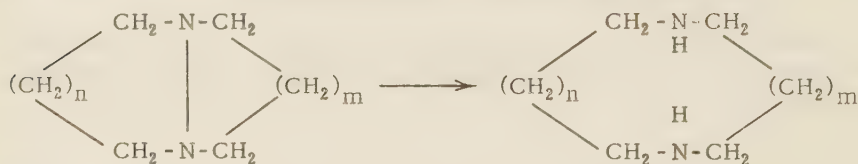
Systeme mit mehr als zwei Stickstoffatomen im Ring, beispielsweise makrocyclische Tetramine, müssten sich nach dieser Methode auf folgendem Weg herstellen lassen:



Die zusätzlichen Aminfunktionen könnten wie bei der Peptidsynthese durch nachträglich leicht abspaltbare Gruppen (S) geschützt werden. Am besten eignet sich dafür der Sulfonsäurerest, da dieser bei der Reduktion der Amide mit Lithium-aluminiumhydrid gleichzeitig entfernt werden kann.

Besonders aussichtsreich erschien das S.1, Baufgezeichnete Reaktionsschema. Als erstes Ziel vorliegender Arbeit sollte die Synthese makrocyclischer Tetramine über die Chloride von Alkylendiamindicarbonsäuren versucht werden [†]). Die Ausarbeitung einer allgemeinen Darstellungsmethode für diese Verbindungsklasse war nicht zuletzt deshalb von Interesse, weil zahlreichen Polyaminen eine grosse Bedeutung als Komplexbildnern zukommt. Besondere Aufmerksamkeit sollte dem Komplexbildungsvermögen der Tetramine geschenkt werden.

Wie zahlreiche andere Ringschlussmethoden (Lit. 5) verläuft auch das Verfahren von H. STETTER im mittleren Ringgebiet wenig befriedigend. Die cyclischen Diamine mit 8, 9 und 10 Ringgliedern konnten jedoch in sehr guter Ausbeute von H. STETTER und H. SPANGENBERGER (Lit. 6) durch katalytische Hydrierung entsprechender bicyclischer Hydrazinderivate erhalten werden:



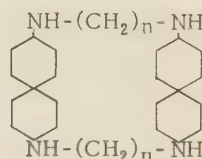
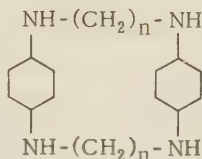
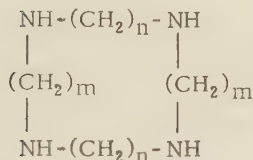
Zur Herstellung von 1,8-Diaza-cyclooctan ($n = m = 1$) wird als Ausgangssubstanz Trimethylenpyrazolidin ($n = m = 1$) benötigt, das bisher nur in sehr unbefriedigender Ausbeute zugänglich war. Auch zahlreiche Versuche von H. SPANGENBERGER (Lit. 6), eine bessere Darstellungsmöglichkeit zu finden, blieben ohne Erfolg. In einem zweiten Teil dieser Arbeit sollte deshalb die Synthese dieser Verbindung erneut aufgegriffen werden.

[†]) H. STETTER und W. WIRTH (Lit. 4) stellten inzwischen nach dem gleichen Prinzip auch makrocyclische Triamine her.

B) Synthese der makrocyclischen Tetramine

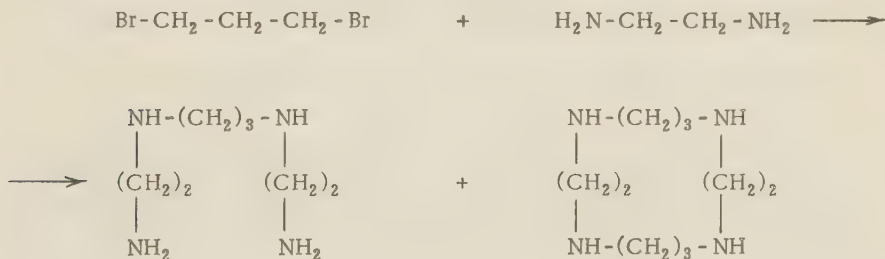
I. Literaturübersicht

Bis zum Abschluss dieser Arbeit sind folgende cyclische Tetramine von anderen Autoren beschrieben worden:



- | | | | | | | | | |
|-----|--------------|---------------------|----|-------|-----------|-----|-------|-----------|
| I | m = 2, n = 3 | Kp. 316°C / 14 Torr | IV | n = 5 | Fp. 178°C | V | n = 2 | Fp. 362°C |
| II | m = 2, n = 6 | Fp. 55°C | | | | VI | n = 3 | Fp. 296°C |
| III | m = 6, n = 6 | Fp. 60°C | | | | VII | n = 4 | Fp. 242°C |

1.4.8.11-Tetraaza-cyclotetradecan (I) wurde 1937 als erster Vertreter der Reihe von J. van ALPHEN (Lit. 7) bei der Darstellung von 1.9-Diamino-3.7-diazanonan durch Umsetzung von Trimethyldibromid mit überschüssigem Äthylen-diaminhydrat ausser linearen Polykondensaten als Nebenprodukt erhalten:

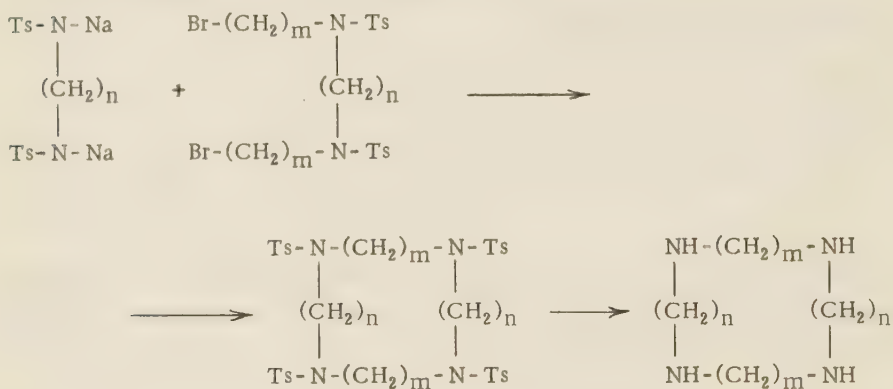


Dieselbe Verbindung entstand in 13.5proz. Ausbeute auch bei der Kondensation von 1.9-Diamino-3.7-diazanonan mit Trimethyldibromid im Molverhältnis 4 : 1, was der Autor als Konstitutionsbeweis ansah.

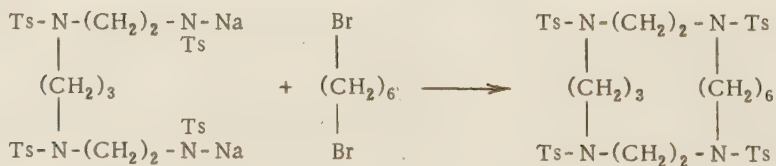
1.4.11.14-Tetraaza-cycloeicosan (II) und Bis-(pentamethylen-p-phenylen-diamin) (IV) wurden von H. STETTER und E. E. ROOS (Lit. 8) aus den Natrium-salzen der entsprechenden tosylierten [†]) Diamine und Dibromalkanen mit nachfolgender hydrolytischer Abspaltung der Tosylreste dargestellt. Die Ausbeuten

[†]) Tosyl = p-Toluolsulfonyl, Abkz. Ts-

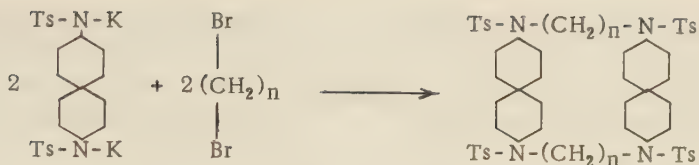
betrugen bei den Ringschlussreaktionen jeweils rund 40% d.Th. Dieses Verfahren, das W. MARCKWALD und Mitarb. (Lit. 9) 1898 entdeckten, wurde auch schon von zahlreichen anderen Autoren (Lit. 10) zur Synthese von makrocyclischen Mono- und Diaminen nach dem Verdünnungsprinzip benutzt.



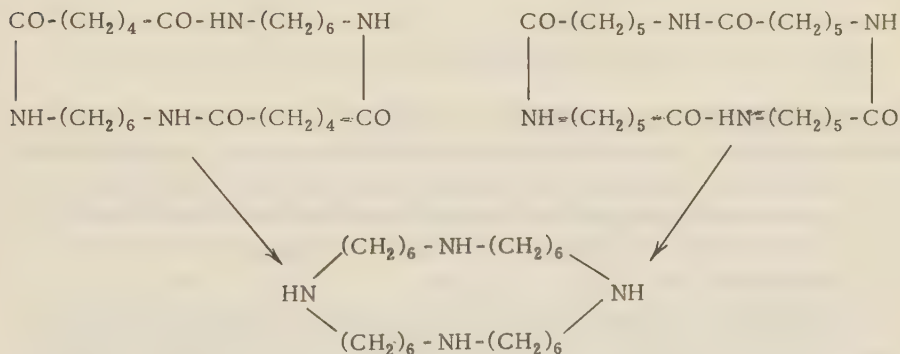
Auf einem ähnlichen Weg versuchten H. STETTER und J. MARX (Lit. 11) das 1,4.11.14-Tetraaza-cycloheptadecan zu gewinnen. Sie kondensierten das Natriumsalz von Tetratosyl-1.9-diamino-3.7-diaza-nonan in grosser Verdünnung mit 1.6-Dibromhexan und erhielten 21% d.Th. an cyclischem Reaktionsprodukt. Wegen der geringen Ausbeute verzichteten sie auf die Abspaltung der Tosylreste.



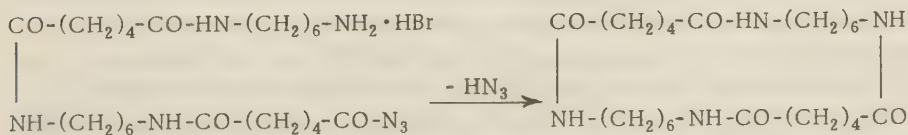
Die cyclischen Tetramine der Benzidinreihe (V, VI und VII) wurden von H. STETTER und E.E. ROOS (Lit. 12) in einem Reaktionsschritt aus Ditosylbenzidin und den entsprechenden Dibromalkanen mit Kaliumcarbonat als Kondensationsmittel bei mässiger Verdünnung in 15, 20 und 24proz. Ausbeute als Tetratosylderivate erhalten. Die Verseifung führte in 90proz. Ausbeute zu den freien Basen. Die Autoren erklären diese ungewöhnliche Bildung einer makrocyclischen Verbindung aus vier Teilstücken mit dem "Prinzip der starren Gruppen" (Lit. 13):



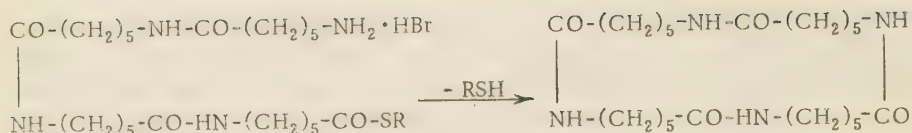
Während H. STETTER u. J. MARX (Lit. 11) bei der Herstellung ihrer cyclischen Diamide in keinem Fall Systeme mit vier Carbonamidgruppen im Ring nachgewiesen haben, sollen solche nach einem USA Patent (Lit. 14) bei der Reaktion von Dicarbonsäureestern mit Diaminen entstehen. 1956 haben H. ZAHN und Mitarb. (Lit. 15) aus den bei der Extraktion technischer Nylon- und Perlonkondensate in geringer Ausbeute isolierten cyclischen Tetramide durch Reduktion das 1,8,15,22-Tetraaza-cyclooctacosan (III) gewinnen können.



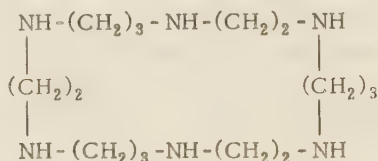
Die Struktur beider Tetramide konnte von H. ZAHN und Mitarb. (Lit. 15) durch Synthese aus den entsprechenden linearen Aminosäureaziden nach der Methode von J. C. SHEEHAN und W. L. RICHARDSON (Lit. 16) unter Verdünnungsbedingungen bestätigt werden. Die Ausbeuten bei der Ringschlussreaktion betrugen 60 bzw. 80% d.Th.:



Das Caprolactam-Tetramere wurde in 40proz. Ausbeute auch von M. ROTHE und F. W. KUNITZ (Lit. 17) dargestellt. In grosser Verdünnung behandelten sie dazu das entsprechende lineare Peptid-ester-hydrobromid mit der äquivalenten Menge eines tert. Amins:



Am interessantesten ist zweifellos die Bildung von 1.4.8.11-Tetraaza-cyclo-tetradecan (I) bei der Umsetzung von Äthylendiamin bzw. 1.9-Diamino-3.7-diaza-nonan mit Trimethyldibromid nach J. van ALPHEN (Lit. 7), denn F. ROSENTHAL (Lit. 18) will im ersten Fall unter ähnlichen Reaktionsbedingungen ein 21gliedriges cyclisches Hexamin folgender Struktur erhalten haben:



H.E.FIERZ-DAVID und Mitarb. (Lit. 19), die später die Kondensation von Äthylendiamin mit Trimethyldibromid nach den Angaben J. van ALPHENs wiederholten, konnten aber zeigen, dass ausser dem gut isolierbaren 1.9-Diamino-3.7-diaza-nonan wahrscheinlich nur ein kompliziertes Gemisch hochsiedender, linearer und verzweigter Produkte gebildet wird, das sich durch Destillation nicht trennen lässt.

Auch bei eigenen Versuchen die Vorschriften von J. van ALPHEN nachzuarbeiten, konnte nicht bestätigt werden, dass die von ihm beschriebene Fraktion vom Kp. 316°C / 14 mm im wesentlichen aus einem einheitlichen cyclischen Tetramin der vorgeschlagenen Konstitution besteht. Charakteristische Reaktionsprodukte liessen sich nicht darstellen. Die Kondensation verläuft sehr uneinheitlich, wie die verschiedenen Siedebereiche der einzelnen Fraktionen zeigten, die bei mehreren analogen Ansätzen erhalten wurden.

Bei der Destillation des rohen Basengemisches und der tiefsiedenden Aminfraktionen, schied sich jeweils eine sehr kleine Menge farbloser Kristalle vom Fp. 183-185°C ab. Dies haben zuvor auch schon F.ROSENTHAL und H.E.FIERZ-DAVID beobachtet, bei J. van ALPHEN findet sich dagegen keine Erwähnung. Wie später gezeigt wird, ist die Substanz das von letzterem als viskoses Öl beschriebene 1.4.8.11-Tetraaza-cyclotetradecan (I) und stellt, wie durch Papierchromatographie nachgewiesen wurde, das einzige cyclische Reaktionsprodukt des komplizierten Polyamingemisches dar. In der angegebenen Fraktion war es nicht besonders angereichert.

Die Substanz bildete sich jeweils nur in untergeordneter Menge. Eine Verbesserung der Ausbeute liess sich auch dann nicht erzielen, als versucht wurde, mit Hilfe des Verdünnungsprinzips die Ringschlussreaktion gegenüber der intermolekularen Kondensation zu begünstigen.

A. MÜLLER und L. KINDELMANN (Lit. 20) wollen zwar aus 1,8-Diaminooctan und 1,8-Dibromoctan bei grosser Verdünnung in 17proz. Ausbeute 1,10-Diaza-cyclo-octadecan erhalten haben, doch wurden bei eigenen Versuchen mit Hexamethylen-diamin und 1,6-Dibrom- bzw. Dijodhexan nur hochmolekulare Reaktionsprodukte isoliert.

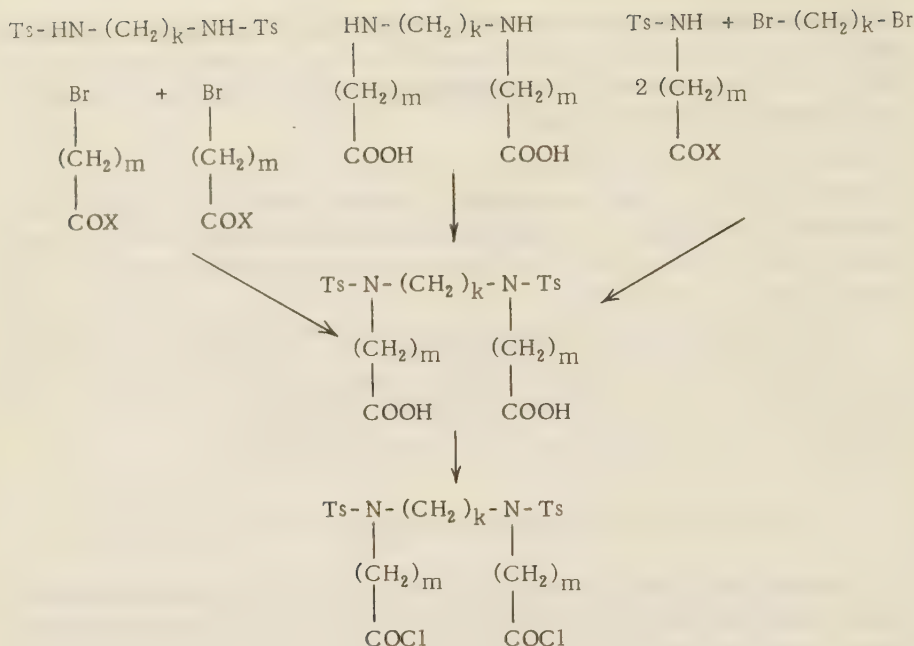
Wie aus den beschriebenen orientierenden Versuchen ersichtlich ist, konnte 1,4,8,11-Tetraaza-cyclotetradecan nach den Angaben J. van ALPHENs nicht hergestellt werden. Es war naheliegend, als Modellreaktion die Synthese dieses Tetramins nach der Methode von H. STETTER zu versuchen.

II. Darstellung der N,N'-Ditosyl-alkylendiamin-dicarbonensäurechloride

Eine Tetraminsynthese nach dem in der Einleitung vorgeschlagenen Reaktionsschema lässt sich in drei Stufen durchführen: Herstellung von Dicarbonensäurechloriden mit zwei durch Sulfonsäurereste geschützten N-Atomen - Cyclisierung - Reduktion mit gleichzeitiger Abspaltung der Schutzgruppen. Für die erste Stufe schienen N,N'-Ditosyl-diaminosäure-dichloride besonders geeignet zu sein. Ihre einfachsten Vertreter sind N,N'-Ditosyl-äthylendiamin-diessigsäure- (I) und -dipropionsäure-dichlorid (II), sowie N,N'-Ditosyl-trimethyldiamin-diessigsäure- (III) und -dipropionsäure-dichlorid (IV). Für ihre Herstellung wurden umstehende Möglichkeiten in Erwägung gezogen.

Von den freien Aminosäuren wurden nur die Äthylendiamin-diessigsäure (Lit. 21) und die Äthylendiamin-dipropionsäure (Lit. 22) beschrieben. Da letztere bereits nicht mehr kristallin ist, schien es vorteilhafter, gleich von den Tosylderivaten auszugehen, da diese im allgemeinen sehr viel besser kristallisieren als die Amino-verbindungen.

Die Synthese von 1,4,8,11-Tetraaza-cyclotetradecan konnte entweder über das Cyclisierungsprodukt aus III und Trimethyldiamin oder über das von IV und Äthylendiamin durchgeführt werden. Da die III zugrunde liegende freie Aminosäure als kristalline Verbindung beschrieben ist, wurde zuerst dieser Reaktionsweg beschritten.



I k=2, m=1 II k=2, m=2 III k=3, m=1 IV k=3, m=2

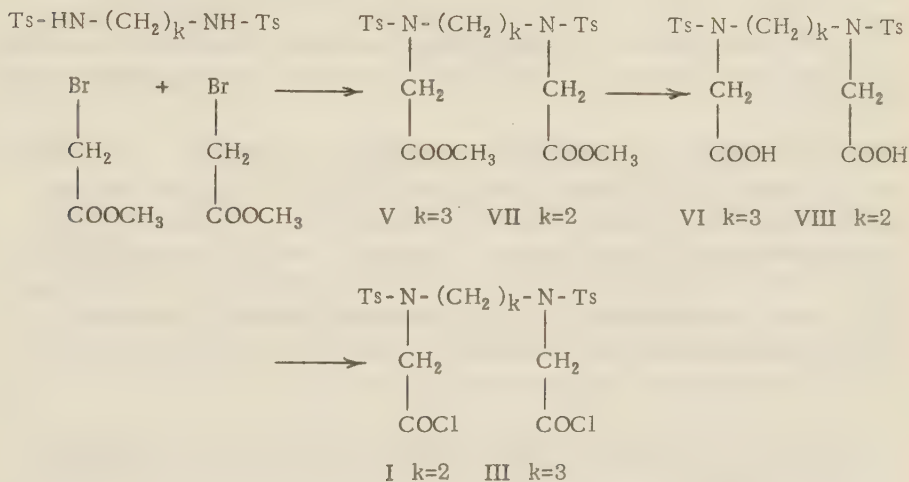
1. Darstellung von N,N'-Ditosyl-trimethylen-diamin-diessigsäure-dichlorid

Zunächst wurde versucht, durch Kondensation von N-Tosyl-äthanolamin mit Trimethylen-dibromid zum N,N'-Ditosyl-trimethylen-diamin-diäthylen-diol zu gelangen und dieses zur N,N'-Ditosyl-trimethylen-diamin-diessigsäure (VI) zu oxydieren. N-Tosyl-äthanolamin, von D.H. PEACOCK und U.C. DUTTA (Lit. 23) durch Einwirkung von Äthylenchlorhydrin auf Natrium-p-toluolsulfonamid erstmals dargestellt, konnte zu 60% d.Th. auch direkt aus Äthanolamin und Tosylchlorid erhalten werden. Zur intermolekularen Alkylierung wurde es in Anlehnung an die Darstellung von N-Tosyl-N-benzyl-äthanolamin (Lit. 23) als Natriumsalz mit einem Äquivalent Trimethylen-dibromid längere Zeit bei erhöhter Temperatur kondensiert. Das braune, hochviskose Reaktionsprodukt konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Auch nach der Oxydation mit Chromsäure liess sich kein einheitliches Material isolieren.

Als weitere Möglichkeit, die Säure VI darzustellen, wurde eine analog verlaufende Kondensation von N-Tosyl-glycin-methylester mit Trimethylen-dibromid zu N,N'-Ditosyl-trimethylen-diamin-diessigsäure-dimethylester (V) und dessen Verseifung zu VI in Betracht gezogen. N-Tosyl-glycin konnte nach E.FISCHER

und M. BERGMANN (Lit. 24) dargestellt und in der üblichen Weise mit Methanol verestert werden. Die intermolekulare Alkylierung mit Trimethylen dibromid wurde in Methanol mit der äquivalenten Menge Natrium unter verschiedenen Bedingungen versucht. Bei der Aufarbeitung wurde aber jeweils nur unverändertes Ausgangsmaterial zurückgewonnen.

Schliesslich gelang es den Ester V durch Alkylierung von N,N'-Ditosyl-trimethylen diamin mit Monobromessigsäuremethylester darzustellen:



N,N'-Ditosyl-trimethylen diamin wurde bereits 1899 von W. MARCKWALD und C.C. HOWARD beschrieben; eine verbesserte Darstellung ergab 80% d.Th. Die Alkylierung in Methanol und Dimethylformamid mit Natriumalkoholat als Kondensationsmittel gelang nicht. Zum Erfolg führten aber Ansätze ohne Lösungsmittel: Das Dinatriumsalz des N,N'-Ditosyl-trimethylen diamins reagierte mit Bromessigester bei Raumtemperatur bereits so heftig, dass das Kondensationsprodukt teilweise wieder zersetzt wurde und die Ausbeuten nur 30% d.Th. betrugen. Versetzt man einen grösseren Überschuss von Bromessigester unter Kühlung allmählich mit dem Dinatriumsalz, gelangt man zu 80% d.Th. des farblosen, kristallinen N,N'-Ditosyl-trimethylen diamin-diessigsäure-dimethylesters (V).

Besondere Schwierigkeiten bereitete die Verseifung des Esters V zur Säure VI. Dialkylsulfonamide erleiden bekanntlich in alkalischem Medium eine anomale Spaltung in Sulfinsäure und Aldimin (Lit. 25). Bei Behandlung mit methanolischer Kalilauge wurden in Übereinstimmung damit nur braune, schmierige Reaktionsprodukte erhalten, die sich weder in Alkali lösten noch zur Kristallisation bringen liessen. Bessere Ergebnisse konnten durch kurzes Erhitzen in stark verdünnter, wässriger Natronlauge oder mit HCl Eisessig erzielt werden. 90% d.Th. der Säure VI liessen sich aus Dichloräthan kristallin erhalten.

Die Herstellung des Säurechlorids III erfolgte durch Umsetzung der reinen Dicarbonsäure VI mit überschüssigem reinsten Thionylchlorid. Da die Verbindung weder kristallin zu erhalten war, noch durch Destillation gereinigt werden konnte, wurde sie nach Entfernung des überschüssigen Reagens weiterverwendet.

Beim Anreiben mit Methanol bildete sich der Ester V praktisch quantitativ zurück. Erhitzen mit konz. Ammoniak führte zum Diamid.

2. Darstellung von N,N'-Ditosyl-äthylendiamin-diessigsäure-dichlorid

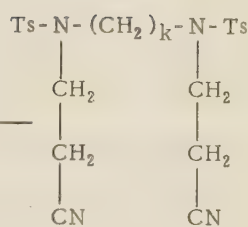
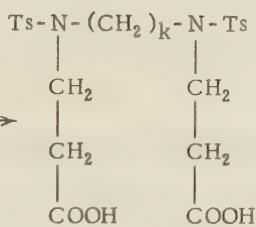
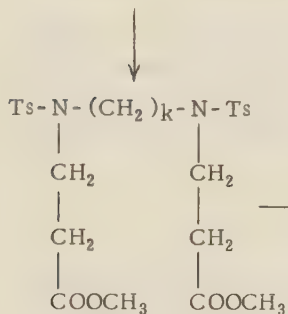
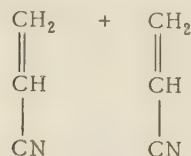
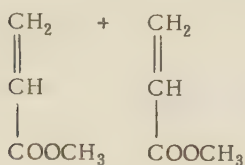
Die Herstellung dieser Verbindung gelang nach dem gleichen Reaktionsschema, wie es für das um eine CH_2 -Gruppe reichere Säurechlorid III aufgezeichnet wurde (vgl. S. 9).

N,N'-Ditosyl-äthylendiamin konnte in befriedigender Ausbeute nach H. STETTER und E. E. ROOS (Lit. 8) erhalten werden. Durch Alkylierung mit Bromessigsäuremethylester wurde in 70proz. Ausbeute der kristalline N,N'-Ditosyl-äthylendiamin-diessigsäure-dimethylester (VII) dargestellt. Bei der Verseifung in HCl /Eisessig entstand daraus zu 90% d.Th. N,N'-Ditosyl-äthylendiamin-diessigsäure (VIII). Auch das Säurechlorid (I) war in dieser Reihe kristallin, es konnte in 92proz. Ausbeute dargestellt werden. Aus ihm liess sich in glatter Reaktion der Ester VII zurückerhalten und auch das Diamid herstellen.

3. Versuche zur Darstellung von N,N'-Ditosyl-trimethylendiamin-dipropionsäure-dichlorid

Die Herstellung der beiden Propionsäurechloride II und IV konnte im Prinzip wie die der Essigsäurechloride I und III erfolgen. Zur Alkylierung der N,N'-Ditosylamine stand hier auch die Anlagerung von Acrylsäurederivaten (Lit. 26) zur Verfügung, womit in einem Reaktionsschritt z.B. die Ester oder Nitrile gewonnen werden könnten (Schema s.S. 11).

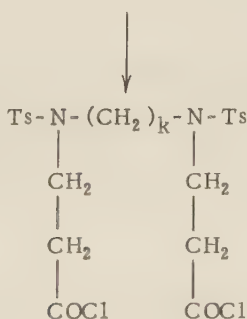
N,N'-Ditosyl-trimethylendiamin-dipropionsäure-dimethylester (IX) wurde in 38proz. Ausbeute durch 15stündiges Erhitzen von äquivalenten Mengen Ditosyl-trimethylendiamin und Acrylsäuremethylester in Dioxan unter Zusatz einer katalytischen Menge Alkali dargestellt. Das N,N'-Ditosyl-trimethylendiamin-dipropionsäure-dinitril (X) wurde in gleicher Weise zu 70% d.Th. erhalten. Beide Verbindungen sind farblose, kristalline Substanzen. Der Ester IX entstand zu 95% d.Th. auch bei der Alkoholyse des Nitrils X in siedendem Methanol mit Chlorwasserstoff. Weder bei der Verseifung des Esters IX noch der des Nitrils X gelang es, die N,N'-Ditosyl-trimethylendiamin-dipropionsäure (XI) kristallin zu erhalten. Dass in dem gelbbraunen, hochviskosen Produkt XI vorlag, konnte durch Rückführung in den Ester IX über das Chlorid IV bewiesen werden.



IX k=3 XII k=2

XI k=3 XIV k=2

X k=3 XIII k=2



II k=2 IV k=3

4. Darstellung von N,N'-Ditosyl-äthylendiamin-dipropionsäure-dichlorid

Bei der Anlagerung von Acrylsäuremethylester und Acrylnitril an Ditosyl-äthylendiamin entstanden zu 50 bzw. 75% d.Th. N,N'-Ditosyl-äthylendiamin-dipropionsäure-dimethylester (XII) und N,N'-Ditosyl-äthylendiamin-dipropionsäure-dinitril (XIII) als farblose, kristalline Verbindungen. Das Nitril XIII wurde in 81proz. Ausbeute ebenfalls in den Ester XII übergeführt. Die N,N'-Ditosyl-äthylendiamin-dipropionsäure (XIV) wurde bei der Verseifung des Esters XII und des Nitrils XIII durch längeres Kochen in HCl/Eisessig kristallisiert erhalten.

Kristallin war auch das N,N'-Ditosyl-äthylendiamin-dipropionsäure-dichlorid (II), das aus XIV mit Thionylchlorid in 94proz. Ausbeute dargestellt werden konnte. Die Überführung in den Ester XII erfolgte wie oben.

III. Ringschlüsse zu makrocyclischen Diamiden

1. Methodik

Die Cyclisierungen wurden nach H. STETTER und J. MARX (Lit. 1) durchgeführt. Einzelne methodische Abänderungen werden im experimentellen Teil beschrieben. Die Konzentration der Dicarbonsäuredichloride betrug jeweils 0,05 bis 0,075 Mol/Liter. Eine ausführliche Diskussion der Theorie der Ringschlussreaktion findet sich bei J. Marx (Lit. 11).

2. Übersicht über die durchgeführten Cyclisierungen

Von den im voranstehenden Abschnitt beschriebenen Dicarbonsäuredichloriden wurden I, II und III mit verschiedenen Diaminen cyclisiert. Dichlorid IV konnte nicht benutzt werden, weil es sich nicht in genügend grosser Reinheit herstellen liess.

Durch Cyclisierung von I mit Äthylendiamin und Trimethylendiamin wurde das 12gliedrige Ringsystem XV und das 13gliedrige XVI dargestellt. Die Reaktion von II mit Äthylendiamin ergab XVII mit 14 Ringgliedern und aus III und Äthylendiamin, Trimethylendiamin, Hexamethylendiamin und Dodekamethylendiamin konnten XVIII, XIX, XX und XXI mit 13, 14, 17 und 23 Gliedern erhalten werden:

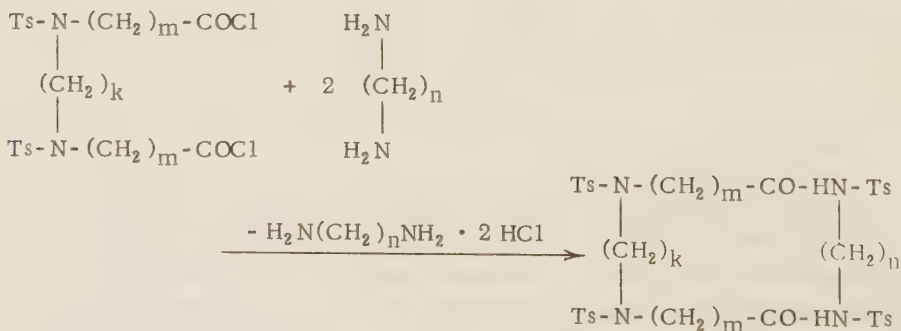


Tabelle I

N, N' -Ditosyl-tetraaza-dioxo-cycloalkane

Dichlorid	Cycloalkan	Ausbeute %	Fp. °C ⁺)
I k=2, m=1	XV k=2, m=1, n=2	68	313,7-314,7
	XVI k=2, m=1, n=3	70	285
II k=2, m=2	XVII k=2, m=2, n=2	48	200-202
III k=3, m=1	XVIII k=3, m=1, n=2	73	310,8-311,3
	XIX k=3, m=1, n=3	75	266-267
	XX k=3, m=1, n=6	70	100-120/187-188
	XXI k=3, m=1, n=12	60	63,5-70,7/144,7-145,7

⁺) Alle Fp. wurden unter dem Mikroskop bestimmt

3. Eigenschaften der N, N' -Ditosyl-tetraaza-dioxo-cycloalkane

Die Cyclisierungsprodukte sind farblose, kristalline Substanzen, mit allen für Makrocyclen charakteristischen Merkmalen. Die kleineren Ringe mit 12, 13 und 14 Gliedern schmelzen sehr hoch und sind nur wenig löslich, die grösseren mit 17 und 21 Gliedern lassen bereits eine abnehmende Kristallisationstendenz erkennen.

Eine Sonderstellung nimmt XX ein: Mit Toluol bildet sich ein kristallines Solvat im Molverhältnis 1 : 1, das bei 100-120°C gespalten wird. Möglicherweise handelt es sich hierbei um eine Moleküleinschlussverbindung, wie sie von H. STETTER und E. E. ROOS (Lit. 13) bei den Bis-(N, N' -alkylen-benzidinen) beobachtet wurde, zumal die Modellbetrachtung zeigt, dass die räumlichen Verhältnisse dies durchaus gestatten. Ein Beweis lässt sich dafür aber nicht ohne weiteres erbringen, denn wie H. BEHRINGER und Mitarbeiter (Lit. 27) am Hydrat des N, N' -Cyclooctamethylenharnstoffs gezeigt haben, ist auch eine intermolekulare Einlagerung des Lösungsmittels in das Kristallgitter denkbar.

4. Molekulargewichtsbestimmungen

Die Bestimmungen wurden mit Hilfe der kryoskopischen Methode in Tetramethylensulfon ($K = 66,2 \pm 0,6^\circ\text{C}/\text{Mol}$ und $DK = 44$) nach (Lit. 28) durchgeführt,

da in keiner der üblicherweise verwendeten Verbindungen eine genügend grosse Löslichkeit vorhanden war. Aus demselben Grund schied auch das ebullioskopische Verfahren aus. Trotz sorgfältiger experimenteller Vorkehrungen streuten die bei den Tetramiden ermittelten Molgewichte zum Teil stark und lagen meist zu tief. Vielleicht ist diese Tatsache auf einen ähnlichen "Perlschnureffekt" zurückzuführen, wie ihn F. KLAGES (Lit. 29) bei anderen, ebenfalls stark verzweigten Verbindungen aufgefunden hat.

IV. Spaltung der makrocyclischen Diamide - Darstellung der Tetramine

Die Cyclisierungsprodukte wurden nach einer von H. STETTER und Mitarb. (Lit. 30) für die Darstellung des Bispidins angegebenen Vorschrift in siedendem Tetrahydrofuran mit Lithiumaluminiumhydrid behandelt, wobei die Carbonamid- und Sulfonamidgruppe gleichzeitig reduziert wurde. Wegen der geringen Löslichkeit waren besondere experimentelle Bedingungen und sehr lange Reaktionszeiten erforderlich.

Aus 1,12-N, N'-Ditosyl-5,8-tetraaza-3,9-dioxo-cyclotetradecan (XVII) liess sich kein Tetramin gewinnen. Wahrscheinlich trat in dem stark basischen Reaktionsmedium eine Rückspaltung in die Ausgangsverbindungen ein, wie dies bei Additionsprodukten von Acrylsäurederivaten an Sulfonamide mehrfach beobachtet wurde (Lit. 26). Tetramin XXIV konnte aber glatt aus XIX erhalten werden. Tabelle II gibt eine Übersicht über die dargestellten Tetramine:



Tabelle II

Tetraaza-cycloalkane

Diamide		Tetramine	Ausbeute %	Fp °C bzw. Kp. °C /Torr	
XV	k=2, n=2	XXII k=2, n=2	40	35	110 10 ⁻⁴
XVI	k=2, n=3	XXIII k=2, n=3	40	41	115 10 ⁻³
XVIII	k=3, n=2	XXIII k=3, n=2	50	41	115 10 ⁻³
XIX	k=3, n=3	XXIV k=3, n=3	50	183-185	
XX	k=3, n=6	XXV k=3, n=6	75		170 10 ⁻¹
XXI	k=3, n=12	XXVI k=3, n=12	65		220 0,05

Aus XVI und XVIII wurde jeweils dasselbe Tetramin XXIII erhalten.

V. Eigenschaften und Reaktionen der markocyclischen Tetramine

1. Allgemeine physikalische und chemische Eigenschaften

Die Amine XXII, XXIII, XXV und XXVI wurden durch mehrfache Hochvakuumdestillation über metallischem Natrium gereinigt und als niedrigschmelzende, kristalline Substanzen oder viskose Öle von charakteristischem Amingeruch gewonnen. Sie sind stark basisch, feuchtigkeits- und CO_2 -empfindlich und in Wasser und organischen Lösungsmitteln gut löslich. 1,4,8,11-Tetraaza-cyclotetradecan (XXIV) nimmt eine Sonderstellung ein: Die Verbindung, die J. van ALPHEN (Lit. 7) als gelbe, viskose Flüssigkeit beschreibt, liess sich durch Behandeln mit Dioxan, Benzol oder Petroläther kristallin erhalten. Der Fp. liegt bei $183\text{--}185^\circ\text{C}$, ab 120°C erfolgt starke Sublimation. Die Substanz ist vollkommen geruchlos, luftbeständig, in Äther praktisch unlöslich und lässt sich in höherer Konzentration sogar aus Wasser umkristallisieren. Dass XXIV wie ein normales Polyamin reagiert, konnte durch Basizitätsmessungen und die Herstellung von Salzen und des Tetratosylamids bewiesen werden.

Wie bei der Besprechung der Arbeiten J. van ALPHENs (Lit. 7) ausgeführt wurde, ist die bei den Umsetzungen von Äthylendiamin und 1,9-Diamino-3,7-diazanonan mit Trimethylendibromid in Spuren gebildete kristalline Verbindung vom Fp. $183\text{--}185^\circ\text{C}$ mit XXIV identisch. Dies ergab sich aus den völlig übereinstimmenden Eigenschaften der freien Verbindungen und ihrer Derivate, sowie aus chromatographischen Untersuchungen.

2. Darstellung von Derivaten

Tetratosylamide:

Die farblosen, kristallinen Tetratosylamide sämtlicher Amine sind sehr hochschmelzende und nur wenig lösliche Substanzen. Die Schmelzpunkte zeigen wieder ein für makrocyclische Verbindungen allgemein charakteristisches Verhalten: Bei den kleineren Ringen liegen sie höher als bei den grösseren, bei den unsymmetrisch gebauten tiefer als bei den symmetrischen. Wie bei den Diamiden bereitete auch hier die Molgewichtsbestimmung grosse Schwierigkeiten.

Acetyl- und Benzoylderivate:

Bei der Acetylierung und Benzoylierung wurden nur schmierige Produkte erhalten, die nicht kristallisierten.

Salze:

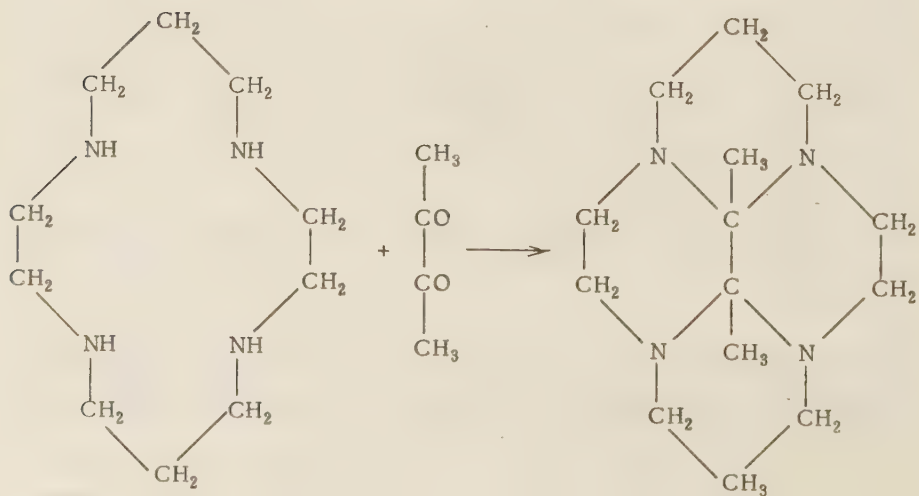
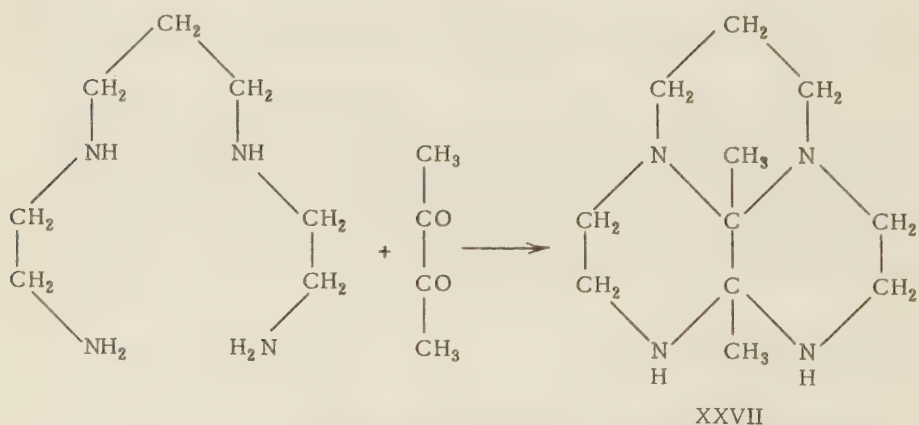
Die Tetrahydrochloride sind farblose, kristalline Substanzen ohne charakteristische Schmelz- oder Zersetzungspunkte, die oberhalb 250°C langsam verkohlen.

Die Tetranitrate zeigen ebenfalls keine scharfen Fixpunkte; sie zersetzen sich bereits im Temperaturbereich von 100°C.

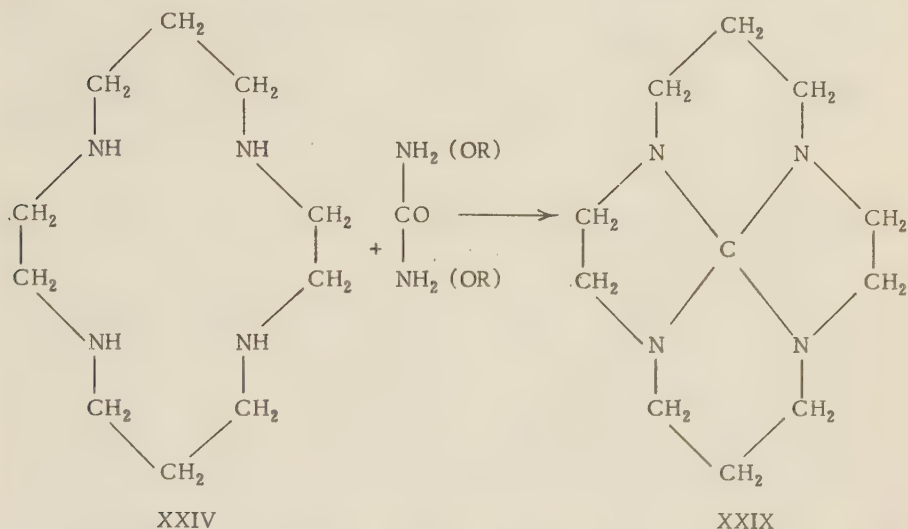
Für kein Derivat stimmten die Daten auch nur annähernd mit den von J. van ALPHEN (Lit. 7) beschriebenen überein.

3. Kondensationsversuche mit 1.4.8.11-Tetraaza-cyclotetradecan

Bei der Umsetzung von äquimolekularen Mengen 1.9-Diamino-3.7-diaza-nonan und Diacetyl bildet sich nach H. STETTER (Lit. 31) in 71proz. Ausbeute das tricyclische 1.8-Trimethylen-9.10-dimethyl-naphthpiperazin (XXVII). Vom 1.4.8.11-Tetraaza-cyclotetradecan (XXIV) ausgehend, bestand die Möglichkeit in einer analogen Reaktion zu dem noch unbekannten 1.8-4.5-(Bis-trimethylen)-9,10-dimethyl-naphthpiperazin (XXIII) zu gelangen:



Andererseits sollte die Kondensation mit Harnstoff oder Kohlensäureestern zu einem ähnlichen System aus zwei Fünf- und zwei Sechsringen führen (XXIX):



Es gelang in keinem Fall die Kondensationsprodukte zu erhalten. Bei der Umsetzung von äquimolekularen Mengen 1.4.8.11-Tetraaza-cyclotetradecan (XXIV) und Diacetyl bzw. Harnstoff oder Kohlensäurediäthylester bei erhöhter Temperatur konnte nur unverändertes Tetramin isoliert werden. Bei Anwendung eines Überschusses an Diacetyl entstand ein schwarzbraunes, amorphes, wahrscheinlich polymeres Reaktionsprodukt, das nicht umkristallisiert werden konnte.

4. Papierchromatographie der Tetramine

Verschiedene Autoren (Lit. 32) haben zur Charakterisierung einzelner Amine und zur Trennung von Gemischen die papierchromatographische Methode herangezogen. Die eigenen makrocyclischen Tetramine wurden deshalb ebenfalls chromatographiert und ihre R_f -Werte bestimmt.

Bei Verwendung von n-Butanol/Wasser/Eisessig als Lösungsmittel und Ninhydrin als Entwickler ergaben sich scharf begrenzte und genügend auseinandergezogene Farb Flecke. Lineare Polyamine mit freien NH₂-Gruppen unterschieden sich deutlich durch Art und Färbung der Flecke von cyclischen, sekundären Polyaminen. Dadurch gelang auch der Nachweis, dass das 1.4.8.11-Tetraaza-cyclotetradecan (XXIV) das einzige cyclische Amin ist, das bei der Reaktion von Äthylendiamin mit Trimethylen dibromid gebildet wird.

Zur Festlegung der R_f -Werte lief als Vergleichssubstanz Trimethylen diamin mit.

Tabelle III

R_F-Werte der Tetraaza-cycloalkane

XXII	XXIII	XXIV	XXV		XXVI		Tri- methylen- diamin
			a)	b)	a)	b)	
	(0,565) ^x	(0,056) ^x					(0,37)
	0,54 ^x	0,54 ^x					0,40
	0,50	0,56 ^x					
		0,545 ^x	0,675	0,445	0,678	0,61	(0,41)
0,457	0,485	0,512			0,68		0,41
		0,55 ^x					(0,44)
0,465 ^d	0,49 ^d	0,515 ^d	0,674 ^d	0,455 ^d	0,66 ^d	0,61 ^d	(0,44)
<u>0,47</u>	<u>0,49</u>	<u>0,52</u> <u>0,55^x</u>	<u>0,675</u>	<u>0,45</u>	<u>0,675</u>	<u>0,61</u>	<u>0,415</u> Durch- schnitt

Lösungsmittel: n-Butanol/Wasser/Eisessig = 38 : 48 : 14, absteigend.

Anmerkung: ^x) XXIV aus der Kondensation von Äthylendiamin mit Trimethylendibromid

^d) Durchlaufchromatogramm

() Werte nur beschränkt verwertbar, wegen Fehler im Chromatogramm (Schwanzbildung usw.)

Die hochgliedrigen Ringe XV und XVI lieferten je zwei Flecke a) und b). Vermutlich lagen bei dem p_H des Lösungsmittels zwei verschiedene Acetate der Tetramine vor. Die übrigen Verbindungen waren chromatographisch einheitlich.

5. Infrarotspektren

Die Sonderstellung des 1.4.8.11-Tetraaza-cyclotetradecan (XXIV) sollte im IR-Spektrum in Erscheinung treten. Wichtige Aufschlüsse über die Struktur waren beim Vergleich mit den Banden eines seiner Homologen zu erwarten. Da die charakteristischen Eigenschaften beim 1.4.7.10-Tetraaza-cyclotridecan (XXIII), das nur eine CH₂-Gruppe weniger besitzt, nicht mehr vorhanden sind, wurde diese Verbindung dafür herangezogen.

Beide Tetramine wurden als KBr-Presslinge (Einwaage ca. 1 mg/300 mg KBr) und als gesättigte Lösungen in Tetrachlorkohlenstoff auf dem PERKIN-ELMER-Gerät, Modell 21, vermessen. Zur genauen Festlegung der Absorptionsbereiche der NH-Valenzschwingungen wurden Aufnahmen der deuterierten Verbindungen gemacht. Von dem stark hygroskopischen und CO_2 -empfindlichen Tetraaza-cyclotridecan (XXIII) mussten zur Kontrolle ausserdem Messungen von Substanzproben, die mit Chloroform und KBr verrieben waren und von Kristallfilmen und flüssigen Filmen, durchgeführt werden.

Bisher sind ausser in den Arbeiten von H. ZAHN und Mitarb. (Lit. 15) keine Spektren von cyclischen Polyaminen veröffentlicht worden. Eine Zusammenstellung des Materials über die durch Reduktion der Oligomeren vom Nylon- und Perlon-typ gewonnenen Verbindungen, findet sich in der Dissertation H. SPOOR aus dem ZAHNschen Arbeitskreis. Allerdings lassen sich die Aufnahmen dieser Substanzen nicht ohne weiteres mit denen der eigenen Amine vergleichen, weil ausser beim "Dimeren" (1.7-Diaza-cyclotetradecan) nur die Hydrate untersucht wurden. Die Spektren dieser wasserhaltigen höheren Homologen des "Dimeren" sind vollkommen identisch, so dass wir uns bei der weiteren Besprechung auf die Diskussion der Absorption des "Tetrameren" (1.8.15.22-Tetraaza-cyclooctacosan-hydrat) beschränken können.

Tabelle IV enthält alle NH- und CH-Banden von XXIII und XXIV und die des "Dimeren" und "Tetrameren" von H. ZAHN und H. SPOOR (l.c.). Die wichtigsten Messwerte sind in einem Strichdiagramm anschaulich dargestellt.

Im NH-Valenzbereich des KBr-Presslings von XXIV treten zwei gleichstarke, schmale Banden bei 3260 und 3170 cm^{-1} auf, bei XXIII ist eine starke, breite Bande bei 3260 cm^{-1} vorhanden. H. ZAHN und H. SPOOR (Lit. 15) beobachteten beim Hydrat des "Tetrameren" nur noch andeutungsweise eine Absorption bei 3260 cm^{-1} . Sie führten diese Schwächung auf eine "intensive Wechselwirkung der NH-Gruppen mit den Wassermolekülen der Verbindung" zurück, die sie als molekulares Einschlusshydrat formulierten. In diesem Zusammenhang verwiesen die Autoren auf den Octamethylenharnstoff als Analogon. Wie H. BEHRINGER und Mitarb. (Lit. 27) inzwischen aber festgestellt haben, lässt dessen Spektrum keinerlei Anomalie gegenüber seinen wasserfreien Homologen erkennen, so dass diese Begründung nicht stichhaltig ist. Beim "Dimeren" zeigten sich wie bei XXIV zwei NH-Banden: Ein stärkerer Zweig bei 3225 cm^{-1} und ein bedeutend schwächerer bei 3290 cm^{-1} . Nach H. ZAHN und H. SPOOR (l.c.) "dürfte diese Aufspaltung an den festen Zustand gebunden sein und bedeuten, dass NH-Bindungen in verschiedenen Polarisationszuständen vorkommen, Vergleichsaufnahmen der in Benzol (?) oder Chloroform gelösten Substanz konnten nicht zum Beweis für diese Hypothese herangezogen werden, denn in diesen Spektren ist erstaunlicherweise die NH-Bande nur andeutungsweise vorhanden."

Tabelle IV

IR-Spektren cyclischer Polyamine

Absorption nach BELLAMY (Lit. 33)	NH-Valenz- schwingung 3500-3200 cm ⁻¹	CH-Valenz- schwingung 2930-2850 cm ⁻¹	CH-Deformations- schwingung 1465-1450 cm ⁻¹	CN-Valenz- schwingung 1220-1020 cm ⁻¹
XXIV Pressling	3260 3170	2910 2870 2810	1480 1460	1140 1130
XXIII Pressling	3260	2900 2810	1581 1460 1440	1130
XXIV Lösung	3330	2880 2810	1480 1470	1140 1120
XXIII Lösung	3300	2880 2810	1465	1130
XXIII Kr.-film	3200	2910 2865 2790	1470 1440	1130 1110
XXIII Fl.-film	3230	2920 2870 2800	1470 1440	1130 1110
"Dimeres" Pressling	3290 3225	2900 2860 2820	1500 1460 1450	1140 1130
"Tetrameres" (H ₂ O) Pressling	(3260)	2910 2860 2810	1490 1475 1440	1135

Strichdiagramm wichtiger IR-Banden cyclischer Polyamine

Verbindung	NH-Valenzschwingung	CH-Valenzschwingung
XXIV Pressling		
XXIII Pressling		
XXIV Lösung		
XXIII Lösung		
"Dimeres" Pressling		
"Tetrameres" (H ₂ O) Pressling		
Frequenz cm ⁻¹	3500 3250	3000 2750 2500

Eine Aufspaltung der NH-Bande wurde bisher nur bei Amiden und Lactamen, die zur Rotationsisomerie befähigt sind, beobachtet. Zur Begründung wird eine bessere Wasserstoffverbrückung der NH₂-Gruppen in "cis" Stellung angenommen (Lit. 34). Bei Aminen bringt man stark verbreiterte und nach kleineren Wellenzahlen verschobene NH-Banden mit intermolekularen Wasserstoffbrücken in Verbindung (Lit. 35). Mit Sicherheit dürfte dies beim Tetraaza-cyclotridecan (XXIII) der Fall sein. Mit der Sonderstellung des Tetraaza-cyclotetradecan (XXIV) lässt sich hingegen nur eine sterisch besonders günstige Anordnung von intramolekularen Wasserstoffbrücken in Einklang bringen. Eine andere Erklärung der ausserordentlich scharfen und mit einem Zweig ins langwellige Gebiet verschobenen Doppelbande erscheint kaum möglich. Rotationsisomerie scheidet jedenfalls aus, was auch schon H. ZAHN und H. SPOOR (l.c.) "als beim Dimeren kaum denkbar" zurückgewiesen haben.

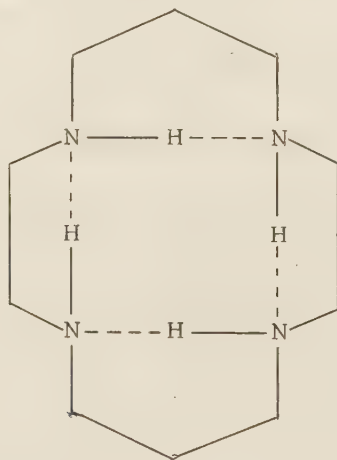
In CCl₄-Lösung ist bei XXIII und XXIV nur noch je eine NH-Bande bei 3300 cm⁻¹ vorhanden. Bezogen auf die in beiden Fällen gleichstarke CH-Valenz ist sie bei ersterem im Verhältnis 2 : 3 verkürzt. Nach der Regel, derzufolge die Intensität der NH-Bande mit abnehmender Basizität stark zunimmt (Lit. 36), muss XXIII eine stärkere Base als XXIV sein. Nachdem bei XXIV die 3170 cm⁻¹ Bande in

Lösung verschwindet, scheint eine Stabilisierung des Moleküls durch intramolekulare Wasserstoffbrücken, wohl infolge von Wechselwirkungen mit dem Lösungsmittel, nicht mehr möglich zu sein. Warum nach H. ZAHN und H. SPOOR (l.c.) die NH-Absorption in den Lösungen des "Dimeren" verschwinden soll (vgl. oben) ist rätselhaft. Möglicherweise wurde nicht vollständig wasserfrei gearbeitet, so dass ähnliche Verhältnisse wie bei den Hydraten der Homologen vorlagen.

In Übereinstimmung mit L. J. BELLAMY (Lit. 33) liegen die CH-Valenz- und die CH-Deformationsschwingungen beider Tetramine in den Frequenzbereichen von 2930-2850 bzw. 1465-1450 cm^{-1} . Die C-N-C-Valenzschwingungen, denen H. ZAHN und H. SPOOR (l.c.) Wellenzahlen von 1220-1020 cm^{-1} zuordneten, liegen bei beiden Verbindungen zwischen 1140-1110 cm^{-1} .

Bei der Deuterierung verschieben sich die Banden innerhalb der von der Theorie geforderten Grenzen.

Zur Erklärung der Sonderstellung des 1.4.8.11-Tetraaza-cyclotetradecan (XXIV) wird folgende Struktur eines symmetrisch aus zwei Fünf- und zwei Sechsringen aufgebauten Moleküls vorgeschlagen:



6. Basizität und Komplexbildung

Als Begründer der modernen Komplexchemie konnte J. BJERRUM (Lit. 37) 1941 zeigen, dass die Chelatbildung immer über eine Reihe von Zwischenstufen verläuft. Die mathematische Behandlung der Kinetik, die BJERRUM am Beispiel des Äthylendiamins in einer allgemein anwendbaren Form durchgeführt hat, wurde von G. SCHWARZENBACH und Mitarb. (Lit. 38) auch für Polyamine gelöst. Später haben sich zahlreiche weitere Autoren (Lit. 39) an den Untersuchungen beteiligt, so dass heute das Komplexbildungsverhalten der meisten linearen Polyamine sehr gut erforscht ist. Messungen an cyclischen Polyaminen wurden noch nicht beschrieben.

G. SCHWARZENBACH (Lit. 38) untersucht die Komplexbildung mit Hilfe von Gleichgewichtsmessungen. Diese geben über die in einem Gemisch von Polyamin und Metallsalz in wässriger Lösung bei verschiedenem p_H auftretenden Teilchen Aufschluss und ermöglichen die Berechnung ihrer Stabilität. Die Anlagerung eines Komplexbildners Z an ein Metallkation M, wobei Z mehr als eine Koordinationsstelle an M absättigen kann, lässt sich wie folgt formulieren (ohne Ionenladungen):



Darin ist n = Koordinationszahl/ m und m = Zahl der Koordinationsstellen die Z besetzen kann. Für die Bildungskonstanten der möglichen Komplexe folgt dann aus (1):

$$(2) \quad K_{MZ_i}^H = \frac{(MZ_i)}{(MZ_{i-1}) \cdot (Z)}, \quad i = 1, 2, \dots, n.$$

Der Komplexbildner Z kann aber, anstatt an einem Metallkation mehr als eine Koordinationsstelle zu besetzen, auch zwei oder mehrere Kationen binden und ausserdem noch Protonen anlagern. Im Gleichgewicht sind deshalb Hydrogenkomplexe, mehrkernige Komplexe und mehrkernige Hydrogenkomplexe zu berücksichtigen.

Die mathematische Behandlung solcher Gleichgewichte lässt sich vereinfachen, wenn man die Konzentrationsverhältnisse der Reaktionspartner so wählt, dass jeweils eine Reihe von möglichen Komplexen praktisch vernachlässigt werden kann. Durch Kombination einer genügend grossen Anzahl von p_H -Messungen in Lösungen, bei denen das Verhältnis der totalen Konzentration des Metalls $(M)_t$, des Komplexbildners $(Z)_t$ und der Mineralsäure $(H)_t$ weitgehendst variiert wird, lassen sich auch sehr komplizierte Gleichgewichte aufklären.

In einem Titrationsprozess durchläuft man dabei, ausgehend von der Kationsäure $H_m Z^{+m}$, durch stufenweise Zugabe von Alkali sämtliche Gleichgewichtsmischungen. Ein Salz des Polyamins $(H_m Z)X_m$ wird in einer Konzentration $(Z)_t$ von etwa 10^{-3} Mol/Liter vorgelegt und mit 0,1 N Alkalihydroxyd potentiometrisch titriert, wobei soviel KCl zugesetzt wird, dass die ionale Konzentration 0,1 Mol/Liter beträgt. Der nach jeder Alkalizugabe abgelesene p_H -Wert = $-\log(H)$ entspricht dann der Konzentration und nicht der Aktivität (H) . Weitere Neutralisationskurven werden in Gegenwart verschiedener Konzentrationen $(Z)_t$ des zu prüfenden Metallkations aufgenommen. Allgemein unterscheidet man entsprechend dem Verhältnis von $(M)_t : (Z)_t$ einfache Neutralitätskurven ($(M)_t = 0$), Überschusskurven ($(M)_t > (Z)_t$), Äquivalentkurven ($(M)_t = (Z)_t$) und Unterschusskurven ($(M)_t < (Z)_t$).

Behandelt man die reinen Protonenkomplexe HZ^+ , HZ^{+2} usw. wie normale Metallkomplexe, so lassen sich aus den einfachen Neutralisationskurven die Aciditätskonstanten der Kationsäuren $H_m Z^{+m}$ bzw. ihre Reziprokwerte, die Basizitätskonstanten der Polyamine Z errechnen. Ihre Logarithmen stellen die p_K -Werte der Polyammonium-Ionen dar:

$$(3) \quad K_{H_j Z}^H = \frac{(H_j Z)}{(H_{j-1}) \cdot (Z)}, \quad j = 1, 2, \dots, m.$$

Die gewählte Indizierung legt die Bedeutung der Komplexbildungs- und der Basizitätskonstanten eindeutig fest. Es handelt sich um die Bildungskonstante des Komplexes, dessen Formel rechts unten als Index dient, wenn man ihn aus dem Teilchen, dessen Index rechts oben steht und dem Rest der Partikel aufbaut.

Aus der homologen Reihe der Tetramine wurden XXIV und XXV untersucht. Zur Charakterisierung der Basizität wurden 0,001 Mol/Liter Tetrahydrochlorid in 0,1m KCl Lösung mit 0,1m KOH titriert. Die während der Titration mit einer Glaselektrode gemessenen p_H -Werte wurden in Abhängigkeit vom scheinbaren Neutralisationsgrad α (= Mole KOH/Mol Polyammonium-Ion $H_m Z^{+m}$) in ein Koordinatensystem eingetragen, wobei die Neutralisationskurven erhalten wurden. Zum Studium der Komplexbildung wurden in analoger Weise die Äquivalentkurven mit Cu, Ni und Co aufgenommen. Vgl. Abb. I und II auf Seite 30 und 31

Da bisher keine komplexchemischen Untersuchungen cyclischer Polyamine vorliegen, wurde in der Literatur nach vergleichbaren Kurven linearer Polyamine gesucht. Triäthylentetramin ("trien") verhält sich nach G. SCHWARZENBACH (Lit. 38) dem 1,4,11,14-Tetraaza-cycloheptadecan (XXV) weitgehend analog. Die Verbindung wurde nach J. van ALPHEN (Lit. 40) dargestellt und zur Kontrolle der Messtechnik unter denselben Bedingungen wie die Tetramine potentiometrisch titriert. Vgl. Abb. III auf Seite 32. Die Messwerte stimmten mit den von SCHWARZENBACH gut überein. Für das 1,4,8,11-Tetraaza-cyclotetradecan (XXIV) wurde keine Vergleichssubstanz gefunden.

Bestimmung der Basizitätskonstanten:

Die Basizitätskonstanten lassen sich aus den einfachen Neutralisationskurven errechnen. Beim Tetraaza-cycloheptadecan (XXV) wie beim "trien" zeigen diese für $K_{H_4 Z}^H$ und $K_{H_3 Z}^H$ ein stufenförmiges, für $K_{H_2 Z}^H$ und $K_{H Z}^H$ ein lineares Puffergebiet. Wie im experimentellen Teil näher ausgeführt wird, können die vier Konstanten am besten mit Hilfe von Determinanten berechnet werden. Einfacher kommt man aber mit zwei Näherungsverfahren zum Ziel. Das erste gestattet die Berechnung von stufenförmigen Puffergebieten nach einer algebraischen Methode; die Konstanten von linearen Puffergebieten lassen sich unter

Berücksichtigung der Ergebnisse der algebraischen Methode graphisch ermitteln. Das zweite ermöglicht eine Abschätzung aller vier Konstanten nach der bekannten Näherungsgleichung, wonach der p_K -Wert ($= -\log K_{HjZ}^H$) der Aciditätsstufe j numerisch identisch ist mit dem p_H -Wert ($= -\log(H)$) der Lösung, in welcher die betreffende Stufe zur Hälfte neutralisiert ist. Bei XXV und beim "trien" konnten mit Hilfe des ersten Näherungsverfahrens nur die Konstanten $K_{H_4Z}^H$ und $K_{H_3Z}^H$ errechnet werden. Die beiden übrigen Konstanten liessen sich durch die graphische Methode nicht ermitteln, da die einzelnen Geraden, deren gemeinsamer Schnittpunkt die Koordinaten der beiden Konstanten liefern sollte, sehr stark streuten. Bei G. SCHWARZENBACH trat dies vermutlich deshalb nicht auf, weil ihm für die Berechnung der Geraden, die Mittelwerte von durchschnittlich 20 Neutralisationskurven zur Verfügung standen. Alle vier Konstanten konnten aber nach dem zweiten Näherungsverfahren bestimmt werden. Die Tabellen V und VI enthalten die nach beiden Verfahren ermittelten Werte, wobei beim "trien" auch die Werte von SCHWARZENBACH aufgeführt sind. Sie stimmen mit den eigenen Werten recht gut überein.

Die Neutralisationskurve des Tetraaza-cyclotetradecans (XXIV) zeigt für die beiden ersten und die beiden folgenden Konstanten je ein lineares Puffergebiet. Eine Berechnung nach dem ersten Näherungsverfahren war somit nicht möglich, und die Konstanten konnten lediglich nach dem zweiten Näherungsverfahren abgeschätzt werden. Die ermittelten Werte sind in Tabelle VII zusammengestellt.

Tabelle V

Logarithmen der scheinbaren Basizitätskonstanten
von 1.4.11.14-Tetraaza-cycloheptadecan (XXV) in 0,1m KCl bei 20°C

	$K_{H_4Z}^H$	$K_{H_3Z}^H$	$K_{H_2Z}^H$	K_{HZ}^H
1. Näherungsverfahren	3,81	6,49	----	----
2. Näherungsverfahren	4,38	6,50-	9,15	10,01

Tabelle VI

Logarithmen der scheinbaren Basizitätskonstanten
von Triäthylentetramin in 0,1m KCl bei 20°C

	$K_{H_4Z}^H$	$K_{H_3Z}^H$	$K_{H_2Z}^H$	K_{HZ}^H
1. Näherungsverfahren	3,13	6,61	----	----
2. Näherungsverfahren	3,51	6,59	8,90	9,85

Tabelle VII

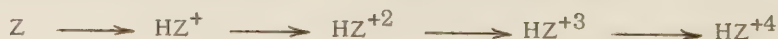
Logarithmen der scheinbaren Basizitätskonstanten
von 1,4.8.11-Tetraaza-cyclotetradecan (XXIV) in 0,1m KCl bei 20°C

	$K_{H_4Z}^H$	$K_{H_3Z}^H$	$K_{H_2Z}^H$	K_{HZ}^H
2. Näherungsverfahren	2,67	3,54	10,18	10,76

Zur Komplexbildung:

Zur Berechnung der Komplexbildungskonstanten ist die Auswertung der Äquivalentkurven und der Überschusskurven erforderlich. Bei den Cu-Komplexen liegen diese grösstenteils im p_H -Bereich unter 3 und sind der direkten mathematischen Erfassung nicht mehr zugänglich. Durch Verwendung von Hilfskomplexbildnern wie Äthylendiamin-tetraessigsäure müssen dem Chelatpartner die Cu-Ionen deshalb erst allmählich im Verlauf der Titration zur Verfügung gestellt werden. Die Äquivalentkurven der Ni- und Co-Komplexe lassen einen "Übergang von drei Protonen in einem Schritt" erkennen. Die Auswertung wird dadurch sehr kompliziert und kann nur mit Hilfe von Determinanten erfolgen. Es wurde deshalb auf die Berechnung der Komplexbildungskonstanten verzichtet und die Untersuchung auf eine qualitative Betrachtung der Äquivalentkurven beschränkt.

Das 1,4.11.14-Tetraaza-cycloheptadecan (XXV) ist wie das "trien" für die ersten zwei Protonen eine Base von der für aliphatische Amine üblichen Stärke. Die Differenz der beiden p_K -Werte beträgt nur 0,86 (beim "trien" 0,7). Dies zeigt, dass die beiden Protonen bei der Anlagerung noch räumlich am weitesten voneinander entfernte Plätze auf der Molekel einnehmen können. Die zwei restlichen Stickstoffatome werden dadurch so stark acidifiziert, dass sie die letzten beiden Protonen nur noch mit einer wesentlich geringeren Intensität anlagern, was wie beim "trien" durch ihre kleineren p_K -Werte zum Ausdruck kommt. Als vierprotonige Base nimmt das Tetramin vier Protonen in vier Schritten auf, von denen sich nur die beiden ersten mit nahezu gleicher Intensität vollziehen:



Auch die Komplexbildung verläuft ähnlich wie beim "trien". Der Zusatz von Metallsalz bewirkt eine deutliche Abnahme der Basizität. Dies wird durch die von den Metallkationen bei der Chelatisierung freigesetzten Protonen verursacht. Die Äquivalentkurven von Ni und Co folgen bis $a = 1$ genau der Neutralisationskurve. Dies bedeutet, dass die Partikel H_4Z^{+4} sich an keines der Metallkationen

anzulagern vermag, so dass das Gleichgewicht $\text{H}_4\text{Z}^{+4} \rightleftharpoons \text{H}_3\text{Z}^{+3}$ unbeeinflusst bleibt. An dieses unveränderte Puffergebiet, das durch einen pH -Sprung abgeschlossen wird, schliesst sich ein zweites an, das von $a = 1$ bis $a = 4$ reicht. Ein derartiges flaches Puffergebiet, das sich über drei Einheiten der Abszissenachse erstreckt, charakterisiert den Übergang von "drei Protonen in einem Schritt". Ob dieser Fall ideal oder nur näherungsweise verwirklicht ist, kann allein auf Grund einer exakten mathematischen Analyse des Kurvenverlaufs festgestellt werden. Eine qualitative Betrachtung lässt vermuten, dass die Komplexbildung auch hier wie beim "trien" verläuft, bei dem zunächst nur zwei Protonen eliminiert werden und der normale Komplex MZ^{+2} über den Hydrogenkomplex MHZ^{+3} als Zwischenstufe gebildet wird:



Die Sprungstellen der Ni-Kurve beim Tetramin und der Co-Kurve beim "trien" rühren davon her, dass es sich bei der Komplexbildung um Zeitreaktionen handelt, und sich die Potentiale an der Elektrode nicht sofort einstellen. Obwohl im entsprechenden pH -Bereich nach jeder NaOH-Zugabe etwa eine halbe Stunde bis zur Einstellung eines konstanten Potentials mit der Ablesung gewartet wurde, liessen sich Messfehler nicht vermeiden. Man bezeichnet derartige Komplexe als "robust" im Gegensatz zu den "Gleichgewichtskomplexen", die sich momentan bilden und ebenso rasch wieder zerfallen. Sehr schön zeigt sich bei allen Äquivalentkurven ab $a = 4$ der Übergang in das durch freie OH-Ionen gepufferte Gebiet: Die Äquivalentkurven vereinigen sich mit der Neutralisationskurve.

Vollkommen gleichartig verlaufen die Äquivalentkurven von Tetramin und "trien" mit Cu. Das Gemisch von H_4Z^{+4} und Cu^{+2} verhält sich in beiden Fällen wie eine starke Säure. Erst zwischen $a = 3$ und $a = 4$ beginnt ein höhergelegenes Puffergebiet, das beim "trien" als charakteristisch für die Reaktion $\text{CuHZ}^{+3} \longrightarrow \text{CuHZ}^{+2}$ beschrieben wird. Die Komplexbildung von XXV mit Cu kann wie folgt formuliert werden:



Der Hydrogenkomplex CuHZ^{+3} verhält sich wie eine starke Säure.

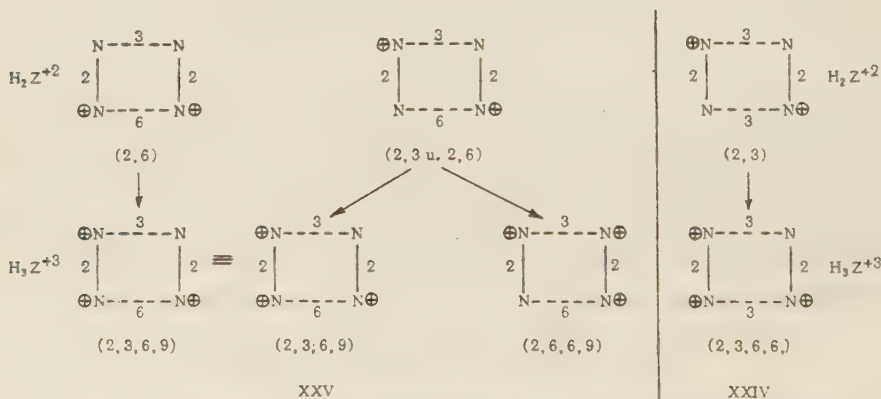
Die Cu-Komplexe sind also viel stabiler als die von Ni und Co; beim Tetraaza-cycloheptadecan sind sie violett gefärbt.

Völlig anders verlaufen die Kurven beim 1,4,8,11-Tetraaza-cyclotetradecan (XXIV). Aus der Neutralisationskurve ist ersichtlich, dass die Verbindung für die ersten beiden Protonen ebenfalls eine mit der Stärke aliphatischer Amine vergleichbare Base ist. Das für die Anlagerung der weiteren Protonen charakteri-

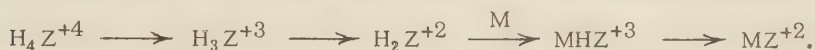
stische abgestufte Puffergebiet fehlt jedoch. Da die Differenz der beiden ersten p_K -Werte nur 0,58 beträgt, müssen sich die beiden ersten Protonen wieder mit nahezu der gleichen Intensität an zwei räumlich am weitesten voneinander entfernte Stickstoffatome anlagern. Der im Kurvenverlauf folgende starke p_H -Sprung und der geringe Unterschied der nächsten beiden p_K -Werte von nur 0,87, lässt sich sehr gut aus der Symmetrie der Tetraminmolekel ableiten: Im H_2Z^{+2} - und H_3Z^{+3} -Ion von XXIV werden die ungeladenen Stickstoffatome gleichmässiger und stärker acidifiziert als in den entsprechenden Ionen von XXV. Bei letzterem ist ferner in den H_3Z^{+3} -Ionen die Acidifizierung am protonenfreien Stickstoff grösser als in mehreren der möglichen H_2Z^{+2} -Ionen. Daraus folgt aber, dass das 3. und 4. Proton hier mit einem untereinander geringeren, gegenüber dem 1. und 2. aber doch recht beträchtlichen Intensitätsunterschied angelagert wird. Für die Neutralisation ergibt sich folgendes Schema:



Die Ladungsverteilung in den doppelt und dreifach geladenen Ionen ist aus folgender Übersicht zu entnehmen, wobei die einzelnen Zahlen die jeweiligen Abstände der acidifizierenden Ammoniumgruppen kennzeichnen:



Bei der Komplexbildung müssen wir wieder zwischen den Äquivalentkurven von Ni und Co und der von Cu unterscheiden. Im ersten Fall verlaufen diese von $a = 0$ bis $a = 2$ gemeinsam mit der Neutralisationskurve. Zwischen $a = 2$ und $a \approx 5$ schliesst sich ein ziemlich flaches, von mehreren kleinen Sprungstellen unterbrochenes Puffergebiet an. Eine erste, undeutlich ausgeprägte Sprungstelle findet sich bei $a \approx 3$, eine zweite bei $a \approx 4$, und eine abschliessende bei $a \approx 5$. Die über $a = 4$ hinausreichenden Teile der Äquivalentkurven lassen sich nur schwer verstehen. Es könnte sich bei ihnen um ein Zeichen für die Bildung von Aquokomplexen handeln, deren Wassermoleküle allmählich durch OH-Ionen ersetzt werden, oder um Messfehler infolge des Auftretens von "robusten" Komplexen. Sieht man davon ab, so ergibt sich aus dem übrigen Kurvenverlauf für die Komplexbildung des Tetramins XXIV mit Ni und Co folgendes Schema:



Weder die Partikel H_4Z^{+4} noch H_3Z^{+3} vermögen Kationen von Ni und Co anzulagern, so dass die Gleichgewichte $\text{H}_4\text{Z}^{+4} \rightleftharpoons \text{H}_3\text{Z}^{+3}$ und $\text{H}_3\text{Z}^{+3} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{Z}^{+2}$ unbeeinflusst bleiben. Die Komplexbildung beginnt anschliessend an das bei $a = 2$ durch einen scharfen p_{H} -Sprung abgeschlossene Puffergebiet mit der Eliminierung eines Protons und führt zur Bildung des Hydrogenkomplexes MHZ^{+3} . Von dieser Zwischenstufe aus wird mit der Eliminierung eines weiteren Protons und der Bildung der Partikel MZ^{+2} bei $a = 3$ die Komplexreaktion abgeschlossen. Beide Komplexe sind farblos.

Aus der Äquivalentkurve mit Cu ist ersichtlich, dass sich das Gemisch der Kationensäure H_4Z^{+4} und Cu^{+2} wieder wie eine starke Säure verhält. Das Puffergebiet zwischen $a = 3$ und $a = 4$, das der Reaktion $\text{CuHZ}^{+3} \rightleftharpoons \text{CuZ}^{+2}$ entspricht, ist hier wesentlich deutlicher ausgeprägt als bei XXV. Der Hydrogenkomplex CuHZ^{+3} ist bei XXIV deshalb eine stärkere Säure. In der Stabilitätsreihe steht der violett gefärbte Cu-Komplex an der Spitze, gefolgt vom Ni- und Co-Komplex.

Vergleicht man das Komplexbildungsvermögen der beiden Tetramine insgesamt, so zeigt sich, dass das unsymmetrische Tetraaza-cycloheptadecan XXV ein besserer Chelatpartner ist als das symmetrische Tetraaza-cyclotetradecan (XXIV).

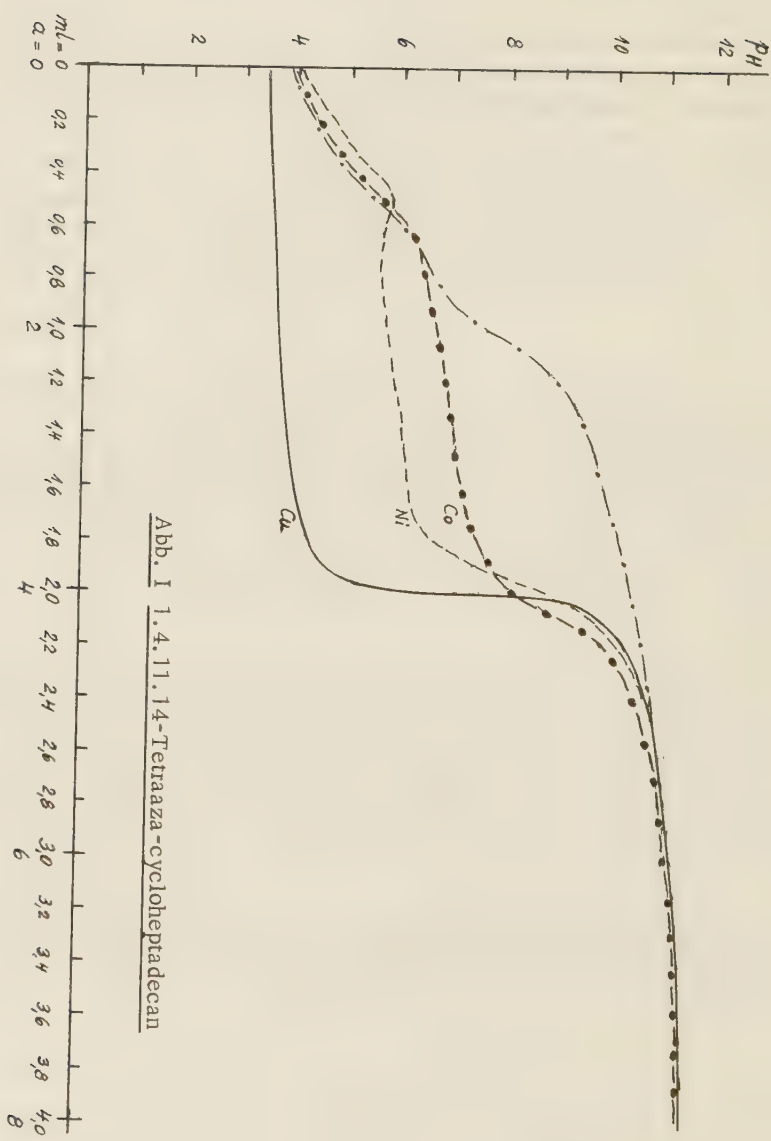


Abb. I 1.4.11.14-Tetraza-cycloheptadecan

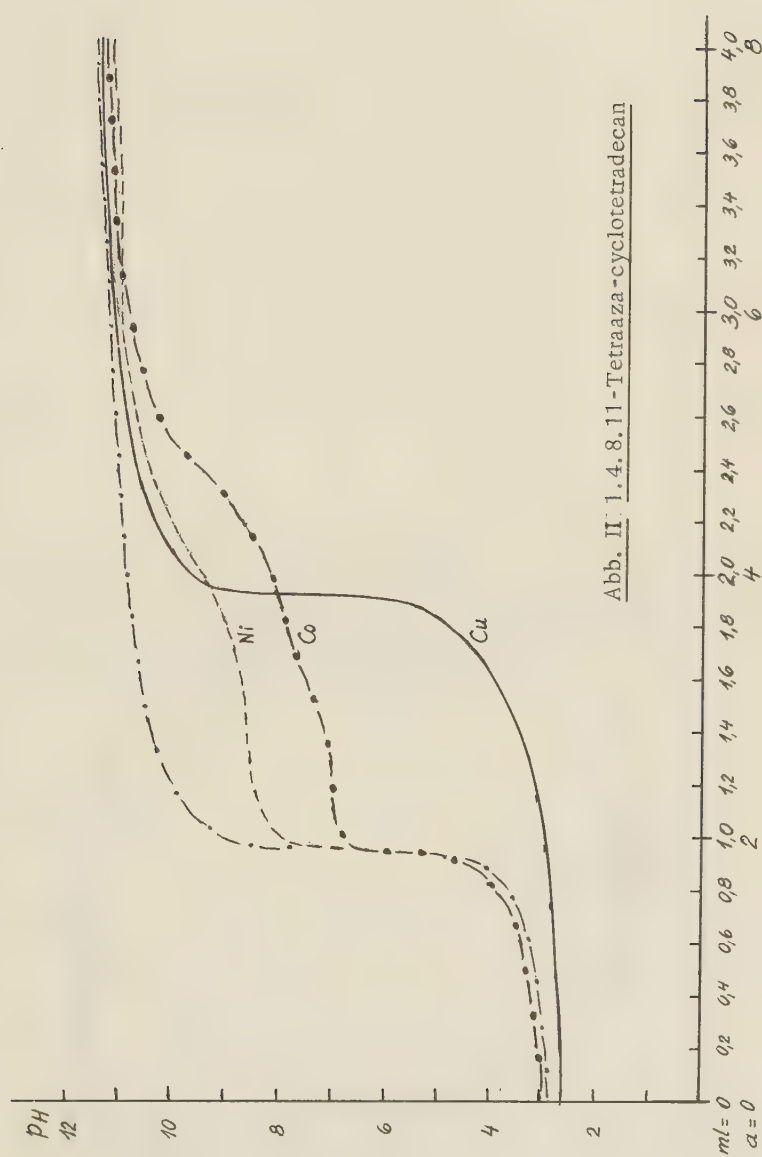


Abb. II. 1.4.8.11-Tetraaza-cyclotetradecan

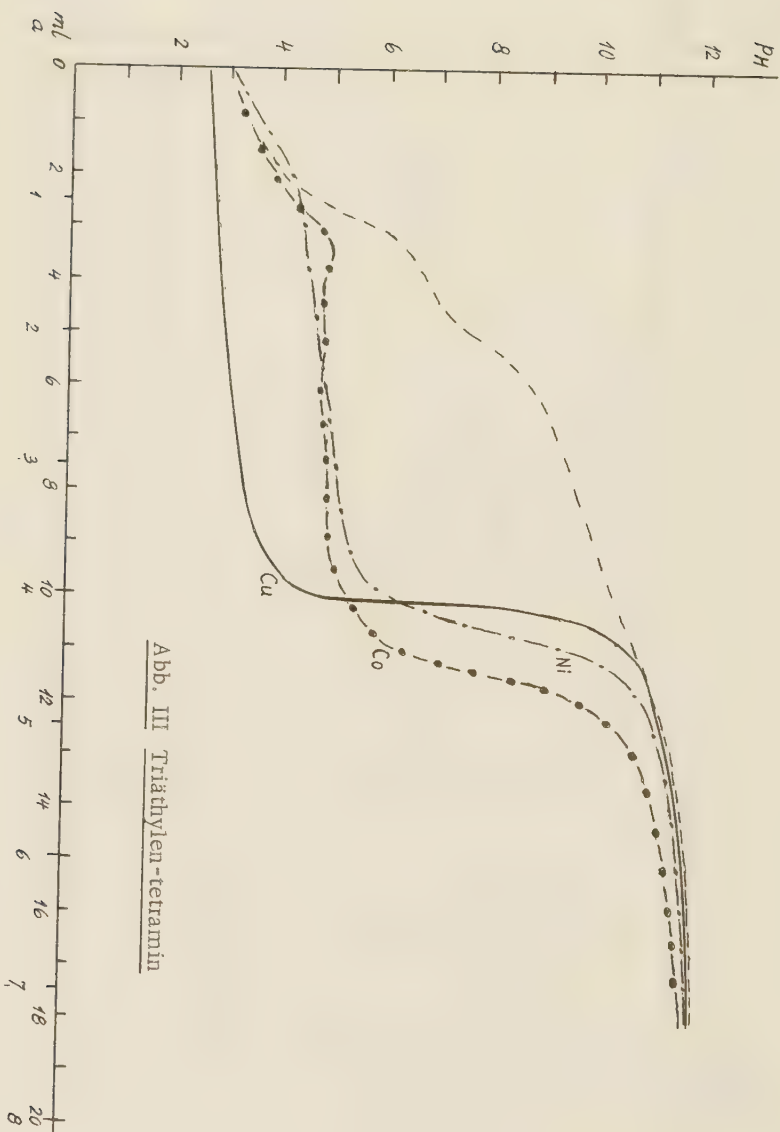
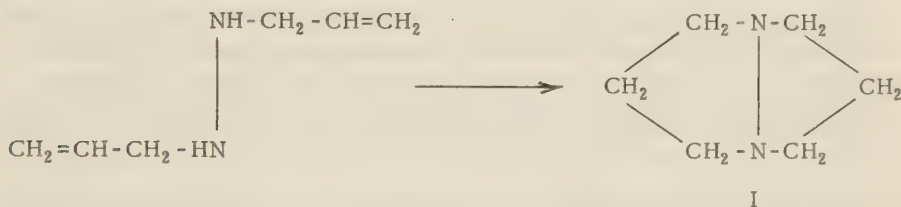


Abb. III Triäthylen-tetramin

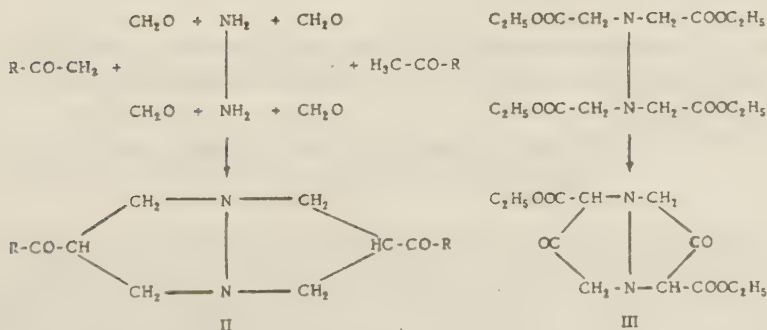
C) Versuche zur Darstellung des Trimethylenpyrazolidin-Ringsystems

Trimethylenpyrazolidin (I) entsteht nach E. L. BUHLE, A. M. MOORE und F. Y. WISELOGLE (Lit. 41) zu 14% d.Th. neben Pyrazolidin und 1,5-Diaza-cyclo-octan aus Hydrazinhydrat und 1,3-Dibrompropan. Auf den Reaktionsmechanismus, den C. A. GROB und J. GMÜNDER (Lit. 42) näher untersucht haben, wird später eingegangen. Zahlreiche Syntheseveruche von I beschreibt auch H. SPANGEN-BERGER (Lit. 6), die aber in keinem Fall zum Ziel führten.

In der vorliegenden Arbeit sollte die Verbindung durch intramolekulare Addition des noch unbekannten N, N' -Diallylhydrazins dargestellt werden:



Ferner sollte die Möglichkeit zur Herstellung von 3,7-disubstituierten Trimethylenpyrazolidinen (II) über eine MANNICH-Kondensation aus Hydrazin, Formaldehyd und einer H-aciden Verbindung geprüft werden. Mit dem noch nicht beschriebenen Hydrazin-tetraessigsäure-äthylester sollte eine DIECKMANN-Kondensation zum 3,7-Dioxo-trimethylenpyrazolidin (III) versucht werden:



I. Versuche zur Darstellung von Trimethylenpyrazolidin aus N,N'-Diallylhydrazin

N,N'-Dibenzoyl-diallylhydrazin wurde in Analogie zur Herstellung der Dimethylverbindung nach H. H. HATT (Lit. 43) aus Hydrazin und Allylbromid gewonnen. Alkalische Verseifung ergab N,N'-Diallylhydrazin.

Die Verbindung liess sich durch Benzoylierung wieder in Dibenzoyl-diallylhydrazin überführen; kristalline Salze konnten nicht dargestellt werden.

Die intramolekulare Addition zu Trimethylenpyrazolidin wurde unter den gleichen Bedingungen versucht, die wiederholt mit Erfolg bei der Anlagerung von Aminen an Allylverbindungen angewandt wurden (Lit. 44). Bei der Umsetzung von N,N'-Diallylhydrazin mit metallischem Natrium oder mit Natriumhydroxyd bei erhöhter Temperatur bildete sich eine geringe Menge eines farblosen Öls, das weder ein Pikrat gab, noch durch katalytische Hydrierung in 1,8-Diaza-cyclooctan übergeführt werden konnte, wie es für Trimethylenpyrazolidin charakteristisch ist.

II. Versuche zur Darstellung von 3,7-disubstituierten Trimethylenpyrazolidinen durch MANNICH-Kondensation

Ausser einem negativen Hinweis von C. MANNICH (Lit. 45) findet sich in der Literatur kein Beispiel über die Verwendung von Hydrazin anstelle von Aminen bei der MANNICH-Kondensation. Es wurden deshalb ähnliche Reaktionsbedingungen angewandt, wie sie ZU-YOONG-KYI und W. WILSON (Lit. 46) zur Darstellung der 3,7-Dialkyl-1,5-diphenylbispidone-(9) benutzten.

Mit Acetophenon als H-acider Komponente wurde bei neutralem bis schwach saurem p_H nur das Azin erhalten, während im alkalischen Medium höherkondensierte, amorphe Reaktionsprodukte aus Formaldehyd und Hydrazin (Lit. 47) entstanden.

Bei einem Kondensationsversuch mit Aceton in alkalischem Medium konnte nur ein braunes, schmieriges Material mit starkem Formaldehydgeruch isoliert werden.

III. Versuche zur Darstellung und DIECKMANN-Kondensation von Hydrazin-tetraessigsäure-äthylester

Während die der Komplexonreihe angehörende Äthylendiamin-tetraessigsäure und zahlreiche Homologe bereits in technischem Masstab hergestellt werden, ist über die Hydrazintetraessigsäure, ausser einer Erwähnung in einem Patent der US-Army aus dem Jahr 1952 (Lit. 48) bis heute nichts bekannt. Dort wird ihre Anwendung als wasserlöslicher Chelatpartner für Ca^{++} -Ionen geschützt.

Die Darstellung aus Hydrazin und Chloressigsäure ist deshalb problematisch, weil das Hydrazinsystem bei der Einwirkung von Alkylierungsmitteln fast ausschliesslich nur an einem N-Atom bis zur Stufe des tertiären Immonium-Ions alkyliert wird (Lit. 49). Nur in Ausnahmefällen, wenn dies aus sterischen Gründen erschwert ist (Lit. 50) oder die Möglichkeit zur Ausbildung bicyclischer Fünf- und Sechsringsysteme (Lit. 51) gegeben ist, konnte bisher, meist nur in geringer Ausbeute, auch die Entstehung N,N'-tetraalkylierter Hydrazine beobachtet werden.

Aus der Verbindungsklasse der Hydrazin-alkyl-carbonsäuren sind bis jetzt nur Mono- und assymm. Dicarbonsäuren beschrieben worden. Zahlreiche Vertreter der den α -Aminocarbonsäuren entsprechenden α -Hydrazinocarbonsäuren wurden besonders von A. DARAPSKY und Mitarb. (Lit. 52) dargestellt, während in der Reihe der Dicarbonsäuren nur die Diessigsäure (Lit. 53), die Dipropionsäure (Lit. 54) und die Dimalonsäure (Lit. 55) bekannt ist.

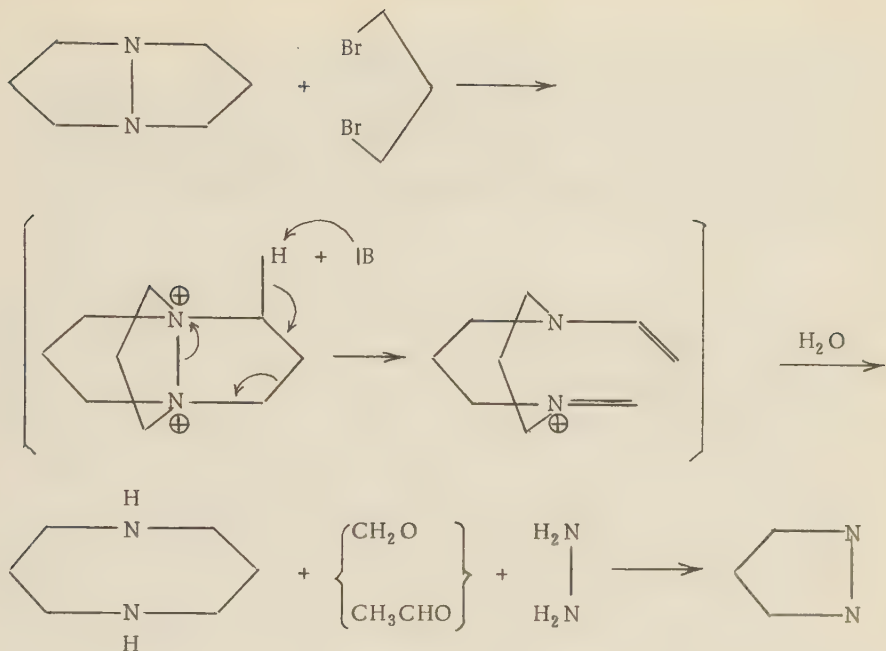
Von besonderem Interesse für die Problemstellung waren die Literaturangaben über die Gewinnung der Hydrazinessigsäuren. Die Monoverbindung wurde von A. DARAPSKY (l.c.) bei der Umsetzung von Hydrazinhydrat mit Bromessigsäure im Molverhältnis 3 : 1 in 40-50proz. Ausbeute (bezogen auf Hydrazinhydrat) erhalten. Die Diessigsäure entsteht zu 10-12% d. Th. nach T. CURTIUS und L. HUSSONG (Lit. 53) aus 2 Mol Hydrazinhydrat und 5 Mol Chloressigsäure. Eine Erhöhung der Ausbeute auf 35% d. Th. lässt sich in diesem Fall erzielen, wenn man nach J. BAILY und W. READ (Lit. 56) von 1 Mol Hydrazinhydrat, 2 Mol Chloressigsäure und 2 Mol Kaliumcarbonat ausgeht. Aus Anlass der Bestimmung der Komplexbildungskonstanten der Hydrazindiessigsäure haben später noch drei verschiedene Arbeitsgruppen dieses Verfahren zu ihrer Darstellung benutzt und die Angaben von BAILY und READ (l.c.) bestätigt. Als Konstitutionsbeweis wurde die Umsetzung mit salpetriger Säure zu Iminodiessigsäure angesehen.

Bei eigenen Versuchen die Methode von BAILY und READ (l.c.) nachzuarbeiten, konnte in keinem Fall ein reines dialkyliertes Produkt erhalten werden. Bei einigen Ansätzen bildeten sich Gemische, zumeist aber entstand in ca. 30proz. Ausbeute eine höherschmelzende, ionogenes Chlor enthaltende Verbindung, die auf Grund der Analysenwerte das Hydrochlorid einer Hydrazintriessigsäure darstellen musste. Bei der Umsetzung mit salpetriger Säure bildete sich in glatter Reaktion Nitrilotriessigsäure. Damit erwies sich die Verbindung als N,N,N-Hydrazonium-triessigsäure-chlorid.

Die Ausbeute an dieser Substanz liess sich auf 40 bzw. 50% d. Th. erhöhen, wenn 1 Mol Hydrazinhydrat mit 4 bzw. 8 Mol Chloressigsäure und 4 bzw. 8 Mol Kaliumcarbonat umgesetzt wurde. Im letzteren Fall konnte ausserdem noch in 6proz. Ausbeute Nitrilotriessigsäure isoliert werden, deren Identifizierung über ihren Äthylester leicht möglich war. Nitrilotriessigsäure bildete sich in 10proz. Ausbeute auch bei der Reaktion von Hydrazonium-triessigsäure-chlorid mit Bromessigsäure und Kaliumcarbonat im Molverhältnis 1 : 2 : 2.

Eine ähnliche Spaltung des Hydrazinsystems hat H. WOLF (Lit. 57) bei Versuchen, Hydrazonium-Ionen an der freien Aminogruppe weiterzualkylieren, festgestellt. So trat z.B. beim Erhitzen einer Suspension des HCl-Addukts von Trimethylhydrazonium-chlorid in überschüssigem Dimethylsulfat auf 150-160°C eine heftige Reaktion ein, in deren Verlauf das Hydrazinsystem hydrierend gespalten wurde. Aus der Tatsache, dass etwa 85% des eingesetzten Hydrazinstickstoffs in Form von Aminstickstoff und elementarem Stickstoff wiedergefunden wurde, schloss WOLF auf eine vollständige Spaltung der N-N-Bindung. Da ferner die Aminogruppe des Hydrazonium-Ions nahezu quantitativ in Methyl- und Dimethylamin übergegangen war, nahm er eine primäre, schon vor der Spaltung eingetretene Alkylierung ihres N-Atoms an, zumal die N,N,N-Trimethylhydrazoniumsalze mit freier Aminogruppe, seinen Untersuchungen zufolge, in der Regel bis etwa 250°C beständig waren. Im Falle einer primären Methylierung müsste nach WOLF, zumindest kurzzeitig, ein Hydraz-donium-Ion gebildet werden, das wegen der benachbarten positiven Ladung beider N-Atome sicher nicht besonders stabil wäre und deshalb leicht zerfallen könnte. Einen Beweis für diesen Reaktionsmechanismus konnte der Autor nicht liefern.

Dies scheint aber C. A. GROB und J. GMÜNDER (Lit. 42) im Verlauf ihrer eingangs erwähnten Untersuchungen über die Bildung von 1,8-Diaza-cyclooctan neben Pyrazolidin und Trimethylpyrazolidin bei der Umsetzung von Hydrazinhydrat mit 1,3-Dibrompropan, gelungen zu sein. Sie konnten die Vermutung der ersten Mitarbeiter (Lit. 41), der sich auch H. SPANGENBERGER (Lit. 6) anschloss, widerlegen, dass diese Verbindung ein unter hydrierender Spaltung durch überschüssiges Hydrazin gebildetes Reduktionsprodukt des Trimethylenpyrazolidins darstellt. Bei der Umsetzung von Trimethylenpyrazolidin und Hydrazinhydrat allein konnte in keinem Fall die Entstehung von 1,8-Diaza-cyclooctan nachgewiesen werden. Als Reaktionsmechanismus schlugen GROB und GMÜNDER eine unter 1,4-Eliminierung verlaufende Fragmentierungsreaktion über ein intermediär gebildetes (3.3.3.0)-1,5-Diaza-tricycloundecan-donium-bromid vor, bei der 1,5-Diaza-cyclo-octan und Pyrazolidin entstehen;



Nachdem es nicht gelungen war die Hydrazintetraessigsäure auf diesem Weg darzustellen, wurde versucht, durch Alkylierung von Dibenzoylhydrazin mit Chloressigsäure und nachfolgender hydrolytischer Abspaltung der Benzoylreste die ebenfalls noch unbekannte N,N'-Hydrazindiessigsäure zu gewinnen. Bei sämtlichen Alkylierungsversuchen konnte aber nur unverändertes Dibenzoylhydrazin zurückerhalten werden.

Erfolgreich verliefen die Versuche, analog der Aminonitrilsynthese mit Hydrazin, Formaldehyd und Blausäure eine Kondensation zu erreichen. J. THIELE und Mitarbeiter (Lit. 58) haben nach dieser Methode schon Hydrazin-diisobutyronitril und Hydrazin-diisopropionitril dargestellt. Ein kristallines Reaktionsprodukt wurde aber nur dann erhalten, wenn Hydrazinhydrat, Blausäure und Formaldehyd im Molverhältnis 1 : 8 : 8 und in dieser Reihenfolge in wässriger Lösung zusammengegeben wurden und anschliessend auf p_{H} 2 angesäuert wurde. Das Kondensationsprodukt spaltet beim Erwärmen mit verd. Salzsäure Formaldehyd ab und geht in das farblose, kristallisierte Nitril der Hydrazintetraessigsäure über. Bei der Verseifung im sauren und im alkalischen Medium trat in der Hitze eine vollständige Zersetzung ein. Besser gelang die Reaktion in 2n Natronlauge bei Raumtemperatur. Wurde bei der Aufarbeitung ein stark saurer Kationenaustauscher verwendet, so konnte eine braune, teilweise kristalline, in Wasser mit stark saurer Reaktion vollständig lösliche Verbindung isoliert werden. Leider gelang es nicht die Substanz zu reinigen, die stark hygroskopisch war und bei

der Berührung mit Luft sofort zerfloss.

Die Überführung des Nitrils in den Äthylester gelang bei -20 bis -30°C analog der schonenden Alkoholyse von Aminonitrilen (Lit. 59) in sehr geringer Ausbeute. Bei der DIECKMANN-Kondensation nach H. STETTER und W. NEUMANN (Lit. 60) wurde nur ein schwarzes, schmieriges Produkt erhalten.

EXPERIMENTELLER TEIL

A) Darstellung und Eigenschaften makrocyclischer Tetramine

I. Darstellung von N,N' -Ditosyl-trimethyldiamin-diessigsäure-dichlorid

1. Darstellung von N-Tosyl-äthanolamin

Zu 30,5 g (0,5 Mol) Äthanolamin, 30 g (0,75 Mol) Natriumhydroxyd, 250 ml Wasser und 40 ml Äther wurde eine Lösung von 105 g (0,6 Mol) Tosylchlorid in 400 ml Äther getropft und 7 Stunden gerührt. Die wässrige Phase wurde von der Ätherschicht abgetrennt, filtriert und mit Salzsäure angesäuert. Das Reaktionsprodukt schied sich als gelbbraunes Öl ab, das sich leicht abtrennen und in Methanol aufnehmen liess. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde noch dreimal 50 ml absolutes Methanol zugefügt, jeweils unter Vakuum wieder abdestilliert und eine Stunde lang an der Wasserstrahlpumpe getrocknet. Durch Aufarbeiten der ätherischen Phase konnte ein geringer Anteil hinzugewonnen werden. N-Tosyl-äthanolamin ist ein blassgelber Syrup, der weder destilliert noch zur Kristallisation gebracht werden konnte. Ausbeute 60% d.Th.

2. Versuch zur Darstellung von N,N' -Ditosyl-trimethyldiamin-diessigsäure aus N-Tosyl-äthanolamin

Für die Alkylierung von N-Tosyl-äthanolamin wurde das Natriumsalz analog der Darstellung beim N,N' -Ditosyl-trimethyldiamin (vgl. S. 40) aus 50 g der Base und 5,35 g Natrium gewonnen und mit der äquivalenten Menge Trimethylen-dibromid 8 Stunden auf 140°C erhitzt. Die zähe, braune Masse, deren Lösung in Chloroform durch Ausschütteln mit wässrigem Alkali von Ausgangsmaterial und anorganischen Bestandteilen befreit werden konnte, liess sich weder destillieren noch umkristallisieren.

Zur Oxydation wurde zur Lösung von 9 g des Reaktionsproduktes in 150 ml Eisessig unter Rühren eine Lösung von 5,5 g Chromtrioxyd (äquivalente Menge 5,1 g) in 150 ml Eisessig getropft, wobei allmählich ein Farbumschlag von Gelb nach Grün eintrat. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Beim Ansäuern mit Salzsäure schied sich eine schmierige, grüne Masse ab. Diese liess sich weder destillieren noch zur Kristallisation bringen.

3. Darstellung von N-Tosyl-glycin-methylester

15 g N-Tosyl-glycin wurden in 150 ml absolutem Methanol gelöst, 5 ml konz. Schwefelsäure zugefügt und 3 Stunden lang rückgekocht. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels schied sich der Ester in schönen Prismen aus die noch mehrmals aus Methanol umkristallisiert wurde. Fp. 92°C.

4. Versuch zur Darstellung von N,N'-Ditosyl-trimethyldiamin-diessigsäure-dimethylester aus N-Tosyl-glycin-methylester

In 100 ml absolutem Methanol wurden 0,46 g (1/50 Mol) Natrium und 4,88 g (1/50 Mol) N-Tosyl-glycin-methylester gelöst. Unter Rühren wurden 2,02 g (1/100 Mol) Trimethyldibromid eingetropft. Auch nach 20stündigem Rückkochen war die alkalische Reaktion noch nicht verschwunden. Trotzdem wurde das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand mehrmals mit Wasser ausgewaschen und wieder in heissem Methanol aufgenommen. Beim Abkühlen kristallisierte nur unveränderter N-Tosyl-glycin-methylester aus. Auch wiederholte Variation von Konzentration, Temperatur und Zeit führte nicht zum Ziel.

5. Darstellung von N,N'-Ditosyl-trimethyldiamin

In einem 2 Liter-Dreihalskolben mit Rückflusskühler, Rührer, Anschützaufsatz und Tropftrichter werden 20 g Natriumhydroxyd und 37 g (0,5 Mol) Trimethyldiamin in 1 Liter Wasser gelöst und 250 ml Äther hinzugefügt. Im Verlauf von 2 Stunden werden 230 g (1,2 Mol) Tosylchlorid unter Rühren portionsweise eingetragen und gleichzeitig eine Lösung von 40 g (+ vorgelegte 20 g = 1,5 Mol) Natriumhydroxyd in 500 ml Wasser eingetropft. Gegen Ende der Zugabe von Tosylchlorid scheidet sich ein voluminöser Niederschlag ab. Nach 3-5 Stunden säuert man mit Salzsäure an, nutscht das körnige, farblose Material ab und wäscht es mit Wasser und Äther nach. Zur Reinigung kristallisiert man aus 1 Liter Methanol in der Hitze um. Farblose Kristalle, Fp. 149-151°C. Ausbeute 153 g (80% d.Th.).

6. Darstellung von N,N'-Ditosyl-trimethyldiamin-diessigsäure-dimethylester (V)

a) Dinatriumsalz

In einem 1 Liter-Kolben mit Rückflusskühler und Trockenrohr löst man 18,4 g (4/5 Mol) Natrium in 500 ml absolutem Methanol, trägt 153 g (2/5 Mol) N,N'-Ditosyl-trimethyldiamin ein und kocht eine halbe Stunde unter Rückfluss, wobei vollständige Lösung eintritt. Das Methanol wird restlos abdestilliert und der Kolbeninhalt noch 3 Stunden lang unter einem Öl- oder einem über ein Trockenrohr angeschlossenen Wasserstrahlvakuum auf dem siedenden Wasserbad getrocknet. Zur vollständigen Entfernung letzter Feuchtigkeitsspuren übergiesst man den Rückstand noch zweimal mit je 100 ml absolutem Benzol, destilliert ab und trocknet erneut unter Vakuum. Das leicht gelb gefärbte Material wird unter Feuchtheitsausschluss pulverisiert.

b) Alkylierung

In einem 2 Liter-Dreihalskolben mit Rückflusskühler und Rührer werden 490 g (4/5 Mol) trockener Monobromessigsäuremethylester in einem Eisbad

gekühlt. Unter Rühren wird anteilweise das Dinatriumsalz eingetragen und nach halbstündigem Rühren bei Raumtemperatur der überschüssige Bromessigester unter Vakuum auf dem Wasserbad so weit als möglich abdestilliert. Der zähe Rückstand wird noch heiss in einem Gemisch von 1250 ml Chloroform und 250 ml Wasser aufgenommen. Die Chloroformschicht wird abgetrennt, zweimal mit 250 ml Wasser ausgeschüttelt, getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der zurückbleibende blassgelbe Sirup wird noch heiss in 3/4 Liter Methanol aufgenommen. Beim Abkühlen erfolgt Kristallisation. Zur Reinigung wird noch anhaftender Bromessigester mit Methanol ausgewaschen und aus 1 Liter Methanol in der Hitze umkristallisiert. Farblose Kristalle, Fp. 110-112°C. Ausbeute 177 g (84% d.Th.)

Analyse $C_{23}H_{30}N_2O_8S_2$ (526,61)

3,728 mg ergaben 0,183 ccm N_2 bei 22°C und 726 mm

Ber. N 5,321 Gef. N 5,426

7. Darstellung von N,N'-Ditosyl-trimethyldiamin-diessigsäure (VI)

a) Durch alkalische Verseifung

10 g (1/50 Mol) N,N'-Ditosyl-trimethyldiamin-diessigsäure-dimethylester werden in 250 ml 1n Natronlauge unter Rückfluss erhitzt. Zunächst bildet sich ein farbloses Öl, das im Verlauf von 12 Stunden vollständig in Lösung geht. Nach dem Erkalten wird mit verd. Salzsäure angesäuert, wobei die N,N'-Ditosyl-trimethyldiamin-diessigsäure als farblose, zähe Schmiere ausfällt. Nach einigen Stunden kristallisiert das Material vollständig durch. Es wird zerrieben und mit Wasser gewaschen, Fp. 148/162-166°C; nach Umkristallisieren aus Dichloräthan 148/164-166°C (bei 148°C erfolgt eine Umwandlung). Ausbeute 7,8 g (82% d.Th.).

b) Durch saure Verseifung

In einem 2 Liter-Kolben mit Rückflusskühler und Gasableitungsrohr werden 175,3 g (1/3 Mol) N,N'-Ditosyl-trimethyldiamin-diessigsäure-dimethylester in einem Gemisch von 800 ml Eisessig und 200 ml konz. Salzsäure 2½ Stunden unter Rückfluss erhitzt, wobei der Ester sehr rasch in Lösung geht. Das Eisessig-Salzsäuregemisch wird unter Vakuum abdestilliert und die gelbbraune, sirupöse Masse in der Hitze in 1200 ml Dichloräthan aufgenommen. Ein geringer Anteil eines sehr feinkristallinen opaleszierenden Nebenprodukts ist auch nach längerem Rückkochen nicht löslich und muss durch Absaugen über ein engporiges Filter in einer Heissdampfnsutsche abgetrennt werden. Die klare Lösung lässt man langsam abkühlen und stellt sie zur Kristallisation in den Kühlschrank. Die feinfaserigen Kristalle werden abgesaugt, mit Dichloräthan gewaschen und im Vakuumexsikkator über Kieselgel getrocknet. Ausbeute an Rohprodukt 149 g (90% d.Th.), Fp. 148-155°C.

Für die Darstellung des Säurechlorids muss das Material sehr rein sein. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Dichloräthan soll der Fp. 148-149/161-163°C (bei 148-149°C erfolgt eine Umwandlung) betragen. Ausbeute an gereinigtem Material 50% d.Th. Farblose Kristalle.

Analyse $C_2H_6N_2O_8S_2$ (498,55)

7,762 mg ergaben 0,408 ccm N_2 bei 27°C und 721 mm

3,671 mg ergaben 1,730 mg H_2O und 6,798 mg CO_2

Ber.	N	5,62	C	50,59	H	5,257
------	---	------	---	-------	---	-------

Gef.	N	5,67	C	50,53	H	5,270
------	---	------	---	-------	---	-------

8. Darstellung von N,N'-Ditosyl-trimethylendiamin-diessigsäure-dichlorid (III)

In einem 1 Liter-Kolben mit Rückflusskühler und Gasableitungsrohr werden ca. 30 g (die genaue Einwaage errechnet sich aus der des Diamins) sehr reine N,N'-Ditosyl-trimethylendiamin-diessigsäure mit 300 ml reinstem Thionylchlorid auf dem Wasserbad erwärmt. Die Temperatur wird $\frac{1}{4}$ Stunde lang auf 60°C gehalten, wobei die Säure vollständig in Lösung geht und bereits lebhaft Gasentwicklung einsetzt. Innerhalb 2 Stunden steigert man die Wasserbadtemperatur allmählich auf 75°C und bringt die Reaktion durch kurzes Rückkochen bei 80-85°C zu Ende. Aus dem Gasableitungsrohr dürfen bei der Prüfung auf Salzsäure mit Ammoniak keine Nebel mehr entweichen. Das überschüssige Thionylchlorid wird unter Vakuum bei 60°C abdestilliert. Die braun bis rot gefärbte viskose Masse übergießt man dreimal mit je 100 ml absolutem, thiophenfreiem Benzol, bringt sie durch Schütteln in Lösung und destilliert jeweils bei 60°C unter Vakuum vollständig ab. Zum Schluss trocknet man noch $\frac{1}{4}$ Stunde bei 75°C. Das Säurechlorid wird in dieser Form für die Ringschlussreaktion verwendet, da es weder kristallin zu erhalten ist noch destilliert werden kann.

9. Darstellung des Methylesters und des Amids aus dem N,N'-Ditosyl-trimethylendiamin-diessigsäure-dichlorid

Das Chlorid aus 2 g N,N'-Ditosyl-trimethylendiamin-diessigsäure wurde mit 50 ml Methanol versetzt, wobei sich augenblicklich Kristalle abzuscheiden begannen. Zur Vervollständigung des Umsatzes wurde $\frac{1}{2}$ Stunde lang rückgekocht, dann filtriert und abgekühlt. Das kristalline Produkt zeigte nach einmaligem Umlösen aus Methanol einen Fp. von 109-111°C. Ausbeute 1,94 g (92% d.Th.).

Zur Darstellung des Amids wurde das aus 2 g N,N'-Ditosyl-trimethylendiamin-diessigsäure erhaltene Chlorid in 20 ml absolutem Benzol gelöst und mit 30 ml konz. Ammoniak durchgeschüttelt. Die zunächst schmierige Ausfällung, die sich beim Abziehen des Benzols bildete wurde abgesaugt und zweimal aus je 1,5 Liter

Wasser in der Hitze umkristallisiert. Farblose, feinfaserige Kristalle, Fp. 138 bis 142/162-165°C. Ausbeute 1,62 g (81% d.Th.).

Analyse $C_{21}H_{28}N_4O_6S_2$ (496,58)

3,860 mg ergaben 0,390 ccm N_2 bei 22°C und 728 mm

Ber. N 11,28 Gef. N 11,20

II. Darstellung von N,N'-Ditosyl-äthylendiamin-diessigsäure-dichlorid

1. Darstellung von N,N'-Ditosyl-äthylendiamin-diessigsäure-dimethylester (VII)

a) Ditosyläthylendiamin

Bei der Darstellung nach Lit. (8) ist es besser auf die Eiskühlung zu verzichten. Das Rohprodukt, das in Methanol in der Hitze nur mässig löslich ist wird zweckmässig in 3 Teilen aus je 1½ Liter Methanol umkristallisiert, wobei die Mutterlauge des ersten Anteils für die beiden folgenden erneut verwendet werden kann. Ausbeute 90% d.Th.

b) Dinatriumsalz

In einem 2 Liter-Dreihalskolben mit Rührer, Rückflusskühler und Trockenrohr löst man 18,4 g (4/5 Mol) Natrium in 1 Liter absolutem Methanol, trägt 147,4 g (2/5 Mol) N,N'-Ditosyl-äthylendiamin ein und kocht unter Rühren 2 Stunden lang Rückfluss, wobei sich alles löst. Im weiteren verfährt man genauso, wie bei der Darstellung des N,N'-Ditosyl-trimethylendiamin-diessigsäure-dimethylesters beschrieben (vgl. S. 40).

c) Alkylierung

Die Reaktion wird entsprechend der für die Darstellung des N,N'-Ditosyl-trimethylendiamin-diessigsäure-dimethylesters ausgearbeiteten Vorschrift durchgeführt. Das Rohprodukt wird in 2 Teilen aus je 1 Liter Methanol in der Hitze umkristallisiert. Farblose Kristalle, Fp. 124,3-126,8°C. Ausbeute 143 g (70% d.Th.).

Analyse $C_{22}H_{28}N_2O_8S_2$ (512,59)

5,502 mg ergaben 0,272 ccm N_2 bei 29°C und 723 mm

Ber. N 5,446 Gef. N 5,316

2. Darstellung von N,N'-Ditosyl-äthylendiamin-diessigsäure (VIII)

In einem 2 Liter-Dreihalskolben mit Rührer, Rückflusskühler und Gasableitungsrohr werden 170,9 g (1/3 Mol) N,N'-Ditosyl-äthylendiamin-diessigsäure-

dimethylester in einem Gemisch von 800 ml Eisessig und 200 ml konz. Salzsäure unter Rühren 12 Stunden rückgeköcht. Der Ester geht alsbald vollständig in Lösung und nach einiger Zeit beginnt sich die Säure kristallin auszuschcheiden. Nach dem Erkalten werden die Kristalle abgesaugt und mit Eisessig gewaschen. Zur Reinigung kristallisiert man sie aus 1 Liter Ameisensäure in der Hitze um. Farblose Kristalle, Fp. 228,8-229,8°C. Ausbeute 150 g (90% d.Th.).

Analyse $C_{20}H_{24}N_2O_8S_2$ (484,54)

6,730 mg ergaben 0,373 ccm N_2 bei 27°C und 713 mm

3,150 mg ergaben 1,430 mg H_2O und 5,750 mg CO_2

Ber. N 5,78 C 49,57 H 4,99

Gef. N 5,91 C 49,81 H 5,08

3. Darstellung von N,N'-Ditosyl-äthylendiamin-diessigsäure-dichlorid (I)

In einem 1 Liter-Kolben mit Rückflusskühler und Gasableitungsrohr werden 24 g (1/20 Mol) sehr reine N,N'-Ditosyl-äthylendiamin-diessigsäure mit 250 ml reinstem Thionylchlorid solange rückgeköcht, bis die Säure vollständig in Lösung gegangen ist (ca. 5 Stunden). Bei einer Wasserbadtemperatur von 80°C soll das Thionylchlorid dabei nur ganz schwach siedend. Die Reaktion ist beendet, wenn bei der Prüfung auf Salzsäuregas mit Ammoniak keine Nebel mehr entweichen. Das überschüssige Thionylchlorid wird bei einer Badtemperatur von 60°C unter Vakuum abdestilliert, wobei das Chlorid als leicht bräunlich gefärbte Kristallmasse zurückbleibt. Zur Reinigung wird es mehrmals aus je 75 ml absolutem, thiophenfreien Benzol in der Siedehitze umkristallisiert. Farblose, feinfaserige Kristalle, Fp. 222,7-223,7°C. Ausbeute 23 g (88,5% d.Th.).

Analyse $C_{20}H_{22}N_2O_6S_2Cl_2$ (521,44)

5,042 mg ergaben 0,264 ccm N_2 bei 29°C und 723 mm

Ber. N 5,37 Gef. N 5,63

4. Darstellung des Methylesters und des Amids aus dem N,N'-Ditosyl-äthylendiamin-diessigsäure-dichlorid

Zur Darstellung des Methylesters wurden 1,5 g N,N'-Ditosyl-äthylendiamin-diessigsäure-dichlorid mit 50 ml Methanol versetzt, wobei sich augenblicklich Kristalle abschieden. Zur Vervollständigung des Umsatzes wurde 1/2 Stunde lang rückgeköcht. Noch heiss wurde von einem geringen Anteil eines feinkristallinen methanolunlöslichen Materials abgesaugt. Der Ester zeigte nach einmaligem Umlösen aus Methanol einen Fp. von 124-126°C. Ausbeute 1,36 g (92% d.Th.).

Zur Darstellung des Amids wurde in eine Lösung von 2 g N,N'-Ditosyl-äthylendiamin-diessigsäure-dichlorid in 20 ml Tetrahydrofuran 30 ml konz. Ammoniak eingerührt, wobei ein leicht bräunlich gefärbtes Material ausfiel. Zur Reinigung wurde es in mehreren Anteilen aus je $1\frac{3}{4}$ Liter Wasser in der Hitze umkristallisiert. Farblose Kristalle, Fp. 238,5-240,5°C. Ausbeute 0,94 g (51% d.Th.).

Analyse $C_{20}H_{26}N_4O_6S_2$ (482,56)

3,590 mg ergaben 0,361 ccm N_2 bei 23°C und 725 mm

Ber. N 11,61 Gef. N 11,06

III. Versuche zur Darstellung von N,N'-Ditosyl-trimethylendiamin-dipropionsäure-dichlorid

1. Darstellung von N,N'-Ditosyl-trimethylendiamin-dipropionsäure-dimethylester (IX)

a) Durch Alkoholyse des Nitrils

In einem 250 ml-Dreihalskolben mit Rückflusskühler, Rührer und Gaseinleitungsrohr werden 10 g N,N'-Ditosyl-trimethylendiamin-dipropionsäure-dinitril in 100 ml Methanol suspendiert. Unter Rühren und Rückkochen wird 7 Stunden lang ein trockener Chlorwasserstoffstrom eingeleitet, wobei das Dinitril in Lösung geht und Ammonchlorid ausfällt. Von diesem wird noch heiss abgesaugt und das Filtrat eingengt. Beim Erkalten scheidet sich eine von festen Anteilen durchsetzte Schmiere ab, die nach zweimaligem Umlösen aus Methanol vollkommen kristallin wird. Farblose Kristalle, Fp. 65-66,5°C. Ausbeute 10,8 g (95% d.Th.).

b) Durch Addition von Acrylsäuremethylester an N,N'-Ditosyl-trimethylen-diamin

25,5 g (1/15 Mol) N,N'-Ditosyl-trimethylendiamin werden in 100 ml wasserfreiem Dioxan unter Erwärmen gelöst und mit 11,5 g (2/15 Mol) frisch destilliertem Acrylsäuremethylester und 3 NaOH-Plättchen 15 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Dioxan wird abdestilliert und der schmierige Rückstand in heissem Methanol aufgenommen. Beim Erkalten kristallisiert der Ester aus. Nach Umkristallisieren aus Methanol beträgt der Fp. 65-66,5°C. Ausbeute 16,5 g (38% d.Th.).

Analyse $C_{25}H_{34}N_2O_8S_2$ (554,67)

3,503 mg ergaben 0,155 ccm N_2 bei 25°C und 719 mm

Ber. N 5,05 Gef. N 4,79

2. Darstellung von N,N'-Ditosyl-trimethyldiamin-dipropionsäure-dinitril (X)

96,5 g (0,25 Mol) N,N'-Ditosyl-trimethyldiamin werden in 250 ml wasserfreiem Dioxan unter Erwärmen gelöst, 28 g (0,53 Mol) frisch destilliertes Acrylnitril und 5 NaOH-Plättchen zugesetzt und 15 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Beim Erkalten scheidet sich das Nitril kristallin ab, ein weiterer Anteil lässt sich beim Eindampfen der Mutterlauge gewinnen. Die vereinigten Reaktionsprodukte werden mit Wasser und Methanol gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Fp. 129,5°C. Ausbeute 85 g (70% d.Th.).

Analyse $C_{23}H_{28}N_4O_4S_2$ (488,62)

2,938 mg ergaben 0,303 ccm N_2 bei 24°C und 723 mm

Ber. N 11,47 Gef. N 11,28

3. Darstellung von N,N'-Ditosyl-trimethyldiamin-dipropionsäure (XI)

a) Durch Verseifung des Nitrils

15 g N,N'-Ditosyl-trimethyldiamin-dipropionsäure-dinitril wurden in einem Gemisch von 50 ml Eisessig und 25 ml konz. Salzsäure 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Nitril ging in Lösung und Ammonchlorid schied sich ab. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum abdestilliert und der harzartige, mit Salz vermischte Rückstand in 2n Natronlauge aufgenommen. Beim Ansäuern mit Salzsäure schied sich die Säure als gelbbraune Schmiere wieder aus. Zur Reinigung wurde noch mehrmals in Alkali aufgenommen und mit Säure wieder gefällt. Das Reaktionsprodukt war nicht zur Kristallisation zu bringen. Beim Versuch der HV-Destillation trat Zersetzung ein.

b) Durch Verseifung des Esters

10 g N,N'-Ditosyl-trimethyldiamin-dipropionsäure-dimethylester wurde in einem Gemisch von 50 ml Eisessig und 25 ml konz. Salzsäure 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels blieb eine Schmiere zurück, deren Reinigung ebenfalls kein kristallines Material ergab.

Anmerkung: Beide Reaktionsprodukte liessen sich mit Thionylchlorid in ein braunes, viskoses Säurechlorid überführen, das bei der Behandlung mit Methanol in geringer Ausbeute den Methylester zurücklieferte.

IV. Darstellung von N,N'-Ditosyl-äthylendiamin-dipropionsäure-dichlorid

1. Darstellung von N,N'-Ditosyl-äthylendiamin-dipropionsäure-dimethylester (XII)

a) Durch Alkoholyse des Nitrils

20 g N,N'-Ditosyl-äthylendiamin-dipropionsäure-dinitril werden in 250 ml Methanol suspendiert. Unter Rühren und Rückkochen wird 5 Stunden lang trockener Chlorwasserstoff eingeleitet, anschliessend noch heiss vom ausgeschiedenen Ammonchlorid abgesaugt und das Methanol abdestilliert. Aus der Lösung kristallisiert beim Erkalten der Ester aus. Zur Reinigung wird aus wenig Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Fp. 126,5-127,5°C. Ausbeute 18,5 g (81% d.Th.).

b) Durch Addition von Acrylsäuremethylester an N,N'-Ditosyl-äthylendiamin

36,8 g (1/10 Mol) N,N'-Ditosyl-äthylendiamin werden in 100 ml wasserfreiem Dioxan unter Erwärmen gelöst und mit 16,6 g (2/10 Mol) frisch destilliertem Acrylsäuremethylester und 3 NaOH-Plättchen 16 Stunden rückgekocht. Das Lösungsmittel wird abdestilliert. Der blassgelbe zähflüssige Rückstand lässt sich durch Behandlung mit Methanol zur Kristallisation bringen. Nach mehrmaligem Umlösen beträgt der Fp. der farblosen Kristalle 126,5-127,5°C. Ausbeute 27 g (50% d.Th.).

Analyse $C_{24}H_{32}N_2O_8S_2$ (540,64)

3,123 mg ergaben 0,150 ccm N_2 bei 25°C und 724 mm

Ber. N 5,18 Gef. N 5,21

2. Darstellung von N,N'-Ditosyl-äthylendiamin-dipropionsäure-dinitril (XIII)

110,5 g (0,3 Mol) N,N'-Ditosyl-äthylendiamin werden in 300 ml wasserfreiem Dioxan unter Erwärmen gelöst und mit 33,4 g (0,63 Mol) frisch destilliertem Acrylnitril und 3 NaOH-Plättchen 15 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Hauptmenge des Reaktionsproduktes kristallisiert nach dem Erkalten aus, ein weiterer Anteil lässt sich bei der Aufarbeitung der Mutterlauge isolieren. Die Substanz wird mit Dioxan und Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Fp. 164,5-165,5°C. Ausbeute 107 g (75% d.Th.).

Analyse $C_{22}H_{26}N_4O_4S_2$ (474,59)

3,102 mg ergaben 0,325 ccm N_2 bei 25°C und 724 mm

Ber. N 11,81 Gef. N 11,43

3. Darstellung von N,N'-Ditosyl-äthylendiamin-dipropionsäure (XIV)

95 g (1/5 Mol) N,N'-Ditosyl-äthylendiamin-dipropionsäure-dinitril werden in einem Gemisch von 200 ml Eisessig und 100 ml konz. Salzsäure 15 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Beim Erkalten scheidet sich die Säure kristallin ab, ein weiterer Anteil wird beim Einengen der Mutterlauge hinzugewonnen. Das vereinigte Reaktionsprodukt wird mehrmals mit Wasser ausgezogen und aus Eisessig umkristallisiert. Farblose Kristalle, Fp. 209, 5-210, 5°C. Ausbeute 60 g (58% d.Th.).

Analyse $C_{22}H_{28}N_2O_8S_2$ (512,59)

5,181 mg ergaben 0,265 ccm N_2 bei 25°C und 714 mm

Ber. N 5,47 Gef. N 5,58

4. Darstellung von N,N'-Ditosyl-äthylendiamin-dipropionsäure-dichlorid (II)

102,6 g (1/5 Mol) N,N'-Ditosyl-äthylendiamin-dipropionsäure werden in 400 ml reinstem Thionylchlorid bis zur vollständigen Lösung auf dem Wasserbad erhitzt (ca. 3 Stunden). Nach 2 Stunden hört die Chlorwasserstoffentwicklung allmählich auf. Das Chlorid kristallisiert beim Erkalten aus und wird abgesaugt. Vom anhaftenden Thionylchlorid lässt es sich durch mehrmaliges Auswaschen mit absolutem thiophenfreien Benzol befreien. Zur Reinigung wird es aus wasserfreiem Tetrahydrofuran umkristallisiert. Farblose Kristalle, Fp. 162-163°C. Ausbeute 103 g (94% d.Th.).

Analyse $C_{22}H_{26}N_2O_6S_2Cl_2$ (549,49)

5,731 mg ergaben 0,265 ccm N_2 bei 24°C und 724 mm

Ber. N 5,10 Gef. N 5,06

Anmerkung: Bei der Behandlung mit Methanol bildet sich aus dem Säurechlorid zu 85% d.Th. der Methylester zurück.

V. Ringschlüsse zu makrocyclischen Diamiden

1. Methodik

Allgemeine Durchführung der Cyclisierung:

Die Ringschlussreaktionen wurden nach H. STETTER und J. MARX (Lit. 1, 11) durchgeführt. Zur Darstellung grösserer Mengen der Diamide erwies sich als Vorlagegefäß ein 4 Liter-Dreihalskolben mit 1,5 Liter Lösungsmittel als zweckmässig. Die Reaktionspartner wurden in 1 Liter Messkolben eingewogen. Die Reaktionszeit betrug durchschnittlich 10 Stunden bei einer Zulaufgeschwindigkeit

von ca. 10 Tropfen in 4 Sekunden. Infolge unterschiedlicher Oberflächenspannung war die Tropfengrösse bei den einzelnen Reaktionspartnern sehr verschieden. Mit Hilfe einer genauen Graduierung der Tropftrichter konnte jedoch immer ein gleichmässiger Zulauf erzielt werden. Kleinere Abweichungen blieben ohne Einfluss auf die Ausbeuten. Systematische Untersuchungen mit dem Ziel optimale Reaktionsbedingungen zu ermitteln, sind in dieser Arbeit nicht angestellt worden.

Lösungsmittel:

Für die Reaktionen mit N,N'-Ditosyl-trimethyldiamin-diessigsäure-dichlorid wurde über Natrium/Kalium getrocknetes, thiophenfreies Benzol verwendet. Für die übrigen Cyclisierungen diente Tetrahydrofuran als Lösungsmittel, das nach längerem Vortrocknen mit Natriumhydroxyd über Natrium/Kalium rückgekocht und über Lithiumaluminiumhydrid destilliert wurde. Das ursprünglich für die Reaktionen mit N,N'-Ditosyl-äthyldiamin-diessigsäure-dichlorid verwendete Dioxan konnte nicht immer völlig wasserfrei erhalten werden.

Ausgangssubstanzen:

N,N'-Ditosyl-trimethyldiamin-diessigsäure-dichlorid wurde für jeden Ansatz aus der nach der Einwaage des Diamins berechneten Menge reiner Säure hergestellt.

N,N'-Ditosyl-äthyldiamin-diessigsäure-dichlorid und N,N'-Ditosyl-äthyldiamin-dipropionsäure-dichlorid wurden in analysenreinem Zustand verwendet. Letzteres konnte in der erforderlichen Konzentration nur bei 50°C in Lösung gehalten werden. Mit Hilfe eines Thermostaten wurde dazu ständig warmes Wasser durch die Kühlschlange der Tropftrichter geleitet.

Die Diamine wurden mehrmals über Natrium destilliert und unter Stickstoff eingewogen. Ausser beim Dodekamethyldiamin war die Löslichkeit ausreichend. Dieses blieb in Benzol nur bei Konzentrationen unter 0,05 Mol/Liter in Lösung.

Aufarbeitung der Reaktionsprodukte:

Die Amide aus den Cyclisierungen mit Äthyldiamin, Trimethyldiamin und Hexamethyldiamin sind in Benzol bzw. Tetrahydrofuran unlöslich und fallen amorph aus. Sie werden abgesaugt und die Lösungsmittel bis zur Trockne eingedampft. Die zurückbleibenden geringen Anteile werden mit den Hauptmengen vereinigt. Zur Abtrennung der beigemengten Dihydrochloride der Amine wird mit Wasser aufgeschlämmt und einige Minuten aufgekocht. Nach dem Erkalten wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Die rohen Amide werden im Vakuumexsikkator über Calciumchlorid getrocknet. Der Gewichtsverlust beim Auswaschen mit Wasser entspricht der theoretischen Menge der Hydrochloride.

Das Amid aus der Cyclisierung mit Dodekamethylendiamin findet sich teils im Rückstand, teils im Lösungsmittel. Die Hauptmenge bleibt beim Abdestillieren des Benzols als blassgelbes, hochviskoses Material zurück.

Reinigung:

Mit Ausnahme des Kondensationsproduktes von Dodekamethylendiamin sind alle cyclischen Amide in den gebräuchlichen Lösungsmitteln ausser Ameisensäure und Eisessig auch in der Hitze schwerlöslich. Zur Darstellung grösserer Mengen ist es zweckmässig, nicht aus den für die Gewinnung analysenreinen Materials geeigneten Lösungsmitteln (vgl. Beschreibung der einzelnen Amide) umzukristallisieren, sondern die Rohprodukte in der Hitze in Ameisensäure zu lösen und aus den siedenden Lösungen mit Methanol auszufällen. Die Produkte fallen dabei in einer Reinheit an, die für die nachfolgende Reduktion ausreicht.

2. Eigenschaften der makrocyclischen Diamide

1,10-N,N'-Ditosyl-4.7-tetraaza-3.8-dioxo-cyclododecan (XV)

Ausbeute: 68% d.Th.

Farblose Kristalle, Fp. 313,7-314,7°C (Eisessig).

Analyse $C_{22}H_{28}N_4O_6S_2$ (508,61)

3,355 mg ergaben 0,341 ccm N_2 bei 31°C und 726 mm

3,232 mg ergaben 1,660 mg H_2O und 6,180 mg CO_2

Ber.	N	11,02	C	51,95	H	5,55
------	---	-------	---	-------	---	------

Gef.	N	10,90	C	52,18	H	5,75
------	---	-------	---	-------	---	------

1,11-N,N'-Ditosyl-4.8-tetraaza-3.9-dioxo-cyclotridecan (XVI)

Ausbeute: 70% d.Th.

Farblose Kristalle, Fp. 285°C (n-Butanol).

Analyse $C_{23}H_{30}N_4O_6S_2$ (522,63)

2,608 mg ergaben 0,248 ccm N_2 bei 23°C und 715 mm

3,471 mg ergaben 1,850 mg H_2O und 6,732 mg CO_2

Ber.	N	10,72	C	52,86	H	5,79
------	---	-------	---	-------	---	------

Gef.	N	10,32	C	52,93	H	5,96
------	---	-------	---	-------	---	------

1.12-N,N' -Ditosyl-5.8-tetraaza-4,9-dioxo-cyclo-tetradecan (XVII)

Ausbeute: 48% d.Th.

Farblose Kristalle, Fp. 200-202°C (Dioxan).

Analyse $C_{24}H_{32}N_4O_6S_2$ (536,65)

3,022 mg ergaben 0,273 ccm N_2 bei 25°C und 724 mm

Ber. N 10,44 Gef. N 9,86

1.10-N,N' -Ditosyl-4.7-tetraaza-3.8-dioxo-cyclotridecan (XVIII)

Ausbeute: 73% d.Th.

Farblose Kristalle, Fp. 310,8-311,3°C, Subl. ab 290°C (Eisessig).

Analyse $C_{23}H_{30}N_4O_6S_2$ (522,63)

5,860 mg ergaben 0,570 ccm N_2 bei 27°C und 717 mm

2,990 mg ergaben 1,570 mg H_2O und 5,820 mg CO_2

Ber. N 10,72 C 52,86 H 5,79

Gef. N 10,44 C 53,12 H 5,87

1.11-N,N' -Ditosyl-4.8-tetraaza-3.9-dioxo-cyclotetradecan (XIX)

Ausbeute: 75% d.Th.

Farblose Kristalle, Fp. 266-267°C (Chlorbenzol).

Analyse $C_{24}H_{32}N_4O_6S_2$ (536,65)

3,895 mg ergaben 0,383 ccm N_2 bei 26°C und 720 mm

4,538 mg ergaben 8,970 mg CO_2 und 2,520 mg H_2O

Ber. N 10,44 C 53,72 H 6,01

Gef. N 10,63 C 53,94 H 6,21

1,14-N,N' -Ditosyl-4.11-tetraaza-3.12-dioxo-cycloheptadecan (XX)

Ausbeute: 70% d.Th.

Farblose Kristalle, Fp. 187-188°C (Toluol).

Analyse $C_{27}H_{38}N_4O_6S_2$ (578,72)

4,798 mg ergaben 0,413 ccm N_2 bei 24,5°C und 753 mm

6,469 mg ergaben 3,960 mg H_2O und 13,350 mg CO_2

Ber. N 9,68 C 56,04 H 6,62

Gef. N 9,79 C 56,32 H 6,85

Addukt mit 1 Mol Toluol:

Farblose Kristalle, Fp. 100-120/187-188°C, Umwandl. bei 100-120°C.

Analyse $C_{34}H_{46}N_4O_6S_2$ (670,85)

4,480 mg ergaben 0,338 ccm N_2 bei 23°C und 725 mm

7,281 mg ergaben 4,800 mg H_2O und 16,358 mg CO_2

Ber.	N	8,35	C	60,88	H	6,91
------	---	------	---	-------	---	------

Gef.	N	8,30	C	61,28	H	7,38
------	---	------	---	-------	---	------

Gewichtsverlust beim Trocknen:

0,65590 g ergaben 0,09570 g Gewichtsverlust

Ber. 0,09010

Gef. Molverhältnis Amid : Toluol = 1 : 1,0624.

1.20-N,N'-Ditosyl-4.17-tetraaza-3.18-dioxo-cyclotricosan (XXI)

Ausbeute: 60% d.Th.

Farblose Kristalle, Fp. 63,5-70,7/144,7-145,7°C, Umwandl. (Xylol).

Analyse $C_{33}H_{50}N_4O_6S_2$ (662,89)

3,768 mg ergaben 0,284 ccm N_2 bei 24°C und 712 mm

3,456 mg ergaben 2,300 mg H_2O und 7,532 mg CO_2

Ber.	N	8,45	C	59,79	H	7,60
------	---	------	---	-------	---	------

Gef.	N	8,11	C	59,47	H	7,45
------	---	------	---	-------	---	------

3. Bestimmung der Molgewichte

Etwa 10 mg Substanz und die 75-100fache Menge frisch über Kaliumhydroxyd destilliertes Tetramethylensulfon wurden in kleine, dünnwandige Glasröhrchen eingewogen und nach sorgfältigem Verschluss mit Polyäthylenstopfen, bis zur vollständigen Lösung erwärmt. Zur Messung der Schmelzpunktsdepression wurden die Glasröhrchen an der Quecksilberkugel eines Thermometers befestigt und in ein Becherglas, das Trichloräthylen als Temperaturflüssigkeit enthielt, eingetaucht. Zur Vermeidung von Unterkühlung diente ein kleiner Magnet, der als Schaber durch eine elektrische Spule mit Unterbrecher in den Glasröhrchen bewegt wurde. Durch kurzes Aufheizen mit einem Fön und Wiederabkühlen mit Trockeneis konnten mittels der gut durchgerührten Temperaturflüssigkeit die Schmelz- und Erstarrungspunkte mehrmals beobachtet werden. Substanzgefäß und Thermometerskala wurden gleichzeitig über zwei Lupen betrachtet. Vor jeder Messung wurde der Fp. des reinen Lösungsmittels kontrolliert.

Für die Berechnung der Molgewichte gilt

$$M = \frac{e \cdot K \cdot 1000}{l \cdot t}$$

e = Einwaage, K = Konstante, l = Lösungsmittel, t = Fp. Depression.

Bestimmung der kryoskop. Konstante:

- a) e = 12,05 mg Naphthalin, l = 653,2 mg, t = 9,0. Gef. K = 62,53
 b) e = 8,70 mg Acetanilid, l = 819,0 mg, t = 5,0. Gef. K = 63,62.

Tabelle VIII

Molgewichte der makrocyclischen Diamide

XV	e = 24,50 mg	l = 854,45 mg	t = 4,25	Ber. M = 509	Gef. M = 429
XVI	7,50	880,65	1,40	523	387
XVIII	28,20	877,00	3,75	523	545
XIX	6,90	735,80	1,10	537	542
XX	14,80	881,90	2,00	579	534
XXI	14,60	839,80	1,80	663	614

VI. Spaltung der makrocyclischen Diamide. Darstellung der Tetramine

1. Methodik

Die unterschiedliche Löslichkeit der makrocyclischen Diamide in Tetrahydrofuran machte eine differenzierte Arbeitsweise notwendig. Nur das Cycloheptadecan konnte extraktiv in die Suspension des Lithiumaluminiumhydrids eingebracht werden, das Cyclotricosan war zu gut, die übrigen waren zu schlecht löslich. Sie wurden deshalb innerhalb 48 Stunden anteilweise in fester Form zugesetzt wozu ein geschlossenes System aus einem kurzen Liebigkühler mit anschließendem PVC-Schlauch und einem kleinen Rundkolben als Vorratsgefäß verwendet wurde. Tetrahydrofuran wurde in der bereits beschriebenen Weise gereinigt und getrocknet.

Allgemeine Reduktionsvorschrift:

In einem 1 Liter-Dreihalskolben mit Rührer und Soxhlet (bzw. Rückflusskühler und der oben beschriebenen Eintragevorrichtung) wurde eine Suspension von 5g (theoretische Menge 4,74g = $\frac{1}{8}$ Mol bei 100% Überschuss) Lithiumaluminiumhydrid in 600 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran in einer Heizhaube

unter Rühren zu schwachem Rückfluss erhitzt. In der Extraktionshülse bzw. im Vorratsgefäß befand sich 1/40 Mol N,N'-Ditosyl-tetraaza-dioxo-cycloalkan, das im Verlauf von 2 Tagen zugesetzt wurde. Nach 96 Stunden wurden 10 ml Wasser zugetropft. Dabei schied sich ein sehr feiner Hydroxydniederschlag aus, der abgesaugt und mehrmals mit Tetrahydrofuran gewaschen wurde. Die Amine, die beim Abdestillieren des Lösungsmittels aus den Filtraten erhalten wurden, waren noch stark mit Salzen verunreinigt. Durch Auflösen in absolutem Benzol, Abfiltrieren und Wegdampfen des Lösungsmittels konnten sie als gelbbraune, hochviskose Öle isoliert werden.

Reinigung:

Nur das Tetraaza-cyclotetradecan liess sich durch Behandeln mit Lösungsmitteln kristallin erhalten. Aus Benzol, Petroläther oder wasserfreiem Dioxan fiel es beim Abkühlen in Form faserförmiger, farbloser Kristalle aus. Alle übrigen Verbindungen mussten mit Hilfe einer für diesen Zweck entwickelten Kurzweg-apparatur wiederholt über Natrium destilliert werden, wobei das Dodecan und das Tridecan als niedrigschmelzende Kristallisate, das Hexadecan als halbfeste Masse und das Tricosan als hochviskoses Öl erhalten wurde. Die Ausbeuten betrugen durchschnittlich 75% der Theorie an Rohprodukt, bei der Destillation in Mengen von 2-5 g traten zum Teil beträchtliche Substanzverluste auf.

2. Eigenschaften der makrocyclischen Tetramine

1.4.7.10-Tetraaza-cyclododecan (XXII)

Ausbeute: 40% d.Th. nach viermaliger Destillation.

Farblose Kristalle, Fp. 35°C, Kp. 110°C/10⁻⁴ mm. Die Substanz zeigt ausgesprochenen Amincharakter.

1.4.7.10-Tetraaza-cyclotridecan (XXIII)

Ausbeute: 40% d.Th. aus 1.11-N,N'-Ditosyl-4.8-tetraaza-3.9-dioxo-cyclotridecan nach zweimaliger Destillation

50% d.Th. aus 1.10-N,N'-Ditosyl-4.7-tetraaza-3.8-dioxo-cyclotridecan nach fünfmaliger Destillation

Farblose Kristalle, Fp. 41°C, Kp. 115°C/10⁻³ mm. Die Substanz zeigt ausgesprochenen Amincharakter.

1.4.8.11-Tetraaza-cyclotetradecan (XXIV)

Ausbeute: 50% d.Th. nach dreimaligem Umkristallisieren aus Dioxan.

Farblose, faserförmige Kristalle, Fp. 183-185°C, ab 120°C Sublimation.

Die Verbindung ist an der Luft beständig, vollkommen geruchlos und in Wasser nur wenig, in Äther fast überhaupt nicht löslich.

Analyse $C_{10}H_{24}N_4$ (200,32)

3,611 mg ergaben 0,884 ccm N_2 bei 26°C und 749 mm

4,538 mg ergaben 5,00 mg H_2O und 9,97 mg CO_2

Ber.	N	27,97	C	59,95	H	12,08
------	---	-------	---	-------	---	-------

Gef.	N	27,54	C	59,96	H	12,33
------	---	-------	---	-------	---	-------

1.4.11.14-Tetraaza-cycloheptadecan (XXV)

Ausbeute: 75% d.Th. nach zweimaliger Destillation.

Halbfester, schwach gelb gefärbter Sirup, Kp. 170°C / 10⁻¹ mm Badtemp.

Die Substanz zeigt ausgesprochene Amineigenschaften.

1.4.17.20-Tetraaza-cyclotricosan (XXVI)

Ausbeute: 65% d.Th. nach zweimaliger Destillation.

Blassgelbes, hochviskoses Öl, Kp. 220°C / 0,05 mm Badtemp.

Die Substanz besitzt ausgesprochenen Amincharakter.

3. Darstellung von Derivaten

Tetratosylamide:

0,01 Mol Tetramin werden in 25 ml Wasser gelöst, 2,4 g (0,06 Mol) Natriumhydroxyd zugesetzt und mit einer Lösung von 5,95 g (0,05 Mol) Tosylchlorid in 15 ml Äther überschichtet. Man rührt 2½ Stunden mit einem Magnetrührer, wobei die Produkte grösstenteils schmierig ausfallen. Man säuert mit Salzsäure an und lässt einige Stunden stehen. Nach Verfestigung wird abgesaugt, mit Wasser und Äther gewaschen, und aus Ameisensäure umkristallisiert. Die Reinigung muss mehrmals unter Zusatz von Aktivkohle wiederholt werden, Ausbeute durchschnittlich 75% d.Th.

1.4.7.10-Tetraaza-cyclododecan-tetratosylamid (XXVII)

Farblose Kristalle, Fp. 290-292°C (Ameisensäure).

Analyse $C_{36}H_{44}N_4O_8S_2$ (789,01)

2,978 mg ergaben 0,191 ccm N_2 bei 23°C und 723 mm

3,458 mg ergaben 1,830 mg H_2O und 6,958 mg CO_2

Ber.	N	7,10	C	54,80	H	5,62
------	---	------	---	-------	---	------

Gef.	N	7,13	C	54,91	H	5,92
------	---	------	---	-------	---	------

1.4.7.10-Tetraaza-cyclotridecan-tetratosylamid (XXVIII)

Farblose Kristalle, Fp. 216,5-219,5°C (Ameisensäure).

Analyse $C_{37}H_{46}N_4O_8S_4$ (803,03)

3,283 mg ergaben 0,206 ccm N_2 bei 23°C und 728 mm

3,020 mg ergaben 1,540 mg H_2O und 6,140 mg CO_2

Ber.	N	6,98	C	55,34	H	5,77
------	---	------	---	-------	---	------

Gef.	N	6,93	C	55,48	H	5,70
------	---	------	---	-------	---	------

Das Tetratosylamid des durch Reduktion von 1.11-N,N'-Ditosyl-4.8-tetraaza-3.9-dioxo-cyclotridecan dargestellten Amins war mit obiger Verbindung identisch.

Analyse 3,456 mg ergaben 0,226 ccm N_2 bei 24°C und 706 mm

Gef. N 6,98

1.4.8.11-Tetraaza-cyclotetradecan-tetratosylamid (XXIX)

Farblose Kristalle, Fp. 286-289°C (Ameisensäure).

Analyse $C_{38}H_{48}N_4O_8S_4$ (817,06)

3,610 mg ergaben 0,225 ccm N_2 bei 26°C und 749 mm

2,89 mg ergaben 1,600 mg H_2O und 5,953 mg CO_2

Ber.	N	6,86	C	55,86	H	5,92
------	---	------	---	-------	---	------

Gef.	N	7,01	C	56,10	H	6,18
------	---	------	---	-------	---	------

Einw. 1.569 mg, Campher 16,149 mg, $K = 35,5$, $t = 3,9^\circ C$

Gef. Molgew. 885

1.4.11.14-Tetraaza-cycloheptadecan-tetratosylamid (XXX)

Farblose Kristalle, 230-232°C (Ameisensäure).

Analyse $C_{41}H_{54}N_4O_8S_4$ (859,11)

5,192 mg ergaben 0,307 ccm N_2 bei 25°C und 723 mm

4,523 mg ergaben 9,520 mg CO_2 und 2,560 mg H_2O

Ber.	N	6,52	C	57,32	H	6,34
------	---	------	---	-------	---	------

Gef.	N	6,44	C	57,44	H	6,33
------	---	------	---	-------	---	------

Einw. 1,361 mg, Campher 13,272 mg, $K = 35,5$, $t = 4,1^\circ C$

Gef. Molgew. 888

1.4.17.20-Tetraaza-cyclotricosan-tetratosylamid (XXXI)

Farblose Kristalle, Fp. 156-157°C (Ameisensäure).

Analyse $C_{47}H_{66}N_4O_8S_4$ (943,29)

4,822 mg ergaben 0,251 ccm N_2 bei 24°C und 725 mm

3,893 mg ergaben 2,500 mg H_2O und 8,579 mg CO_2

Ber.	N	5,94	C	59,84	H	7,05
------	---	------	---	-------	---	------

Gef.	N	5,70	C	60,07	H	7,18
------	---	------	---	-------	---	------

Tetrahydrochloride:

0,01 Mol Tetramin werden in 50 ml trockenem Äther - das Tetradecan in absolutem Alkohol - gelöst und $\frac{1}{2}$ Stunde ein trockener Chlorwasserstoffstrom eingeleitet. Die Hydrochloride fallen aus und werden abgesaugt. Zur Reinigung werden sie in möglichst wenig Wasser gelöst und mit einem Gemisch von absolutem Alkohol und Äther (1 : 1) gefällt. Diese Operation muss mehrmals wiederholt werden. Die farblosen Kristalle besitzen keine exakten Schmelz- oder Zersetzungspunkte. Oberhalb 250°C färben sie sich dunkel und ab ca. 300°C sind keine festen Bestandteile mehr zu erkennen. Ausbeuten durchschnittlich 75% d.Th.

Tetranitrate:

0,01 Mol Tetramin werden in möglichst wenig Wasser gelöst und tropfenweise mit konz. Salpetersäure versetzt bis das Salz ausfällt. Die Verbindungen sind in Wasser nur mässig löslich und lassen sich daraus in der Hitze umkristallisieren. Ausbeuten durchschnittlich 80% der Theorie. Farblose Kristalle mit Fp. um 100°C (Zers.).

Pikrat des 1.4.8.11-Tetraaza-cyclo-tetradecan:

Gelbe Kristalle, Fp. 265°C, dargestellt durch Zusammengeben konz. Lösungen von Tetramin und Pikrinsäure in absolutem Alkohol und mehrfach aus Wasser umkristallisiert.

Analyse 2,467 mg ergaben 0,47 ccm N_2 bei 25°C und 721 mm

Ber.	N	20,07	Gef.	N	20,71.
------	---	-------	------	---	--------

VII. Kondensationsversuche zwischen Diaminen und Dihalogeniden

1. Versuch zur Darstellung von 1.4.8.11-Tetraaza-cyclotetradecan aus Äthylendiamin und Trimethylendibromid

In einem 2 Liter-Dreihalskolben mit Rückflusskühler und Rührer wurde zu 360 g Äthylendiaminhydrat unter Rühren im Verlauf einer halben Stunde ein Gemisch von 240 g Trimethylendibromid in 250 ml absolutem Alkohol zugefügt. Der Kolbeninhalt erwärmte sich stark und nahm eine gelbe Farbe an. Es wurde 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt, 320 g KOH-Plätzchen hinzugefügt und noch eine halbe Stunde weitergekocht. Nach dem Erkalten wurde von dem ausgefallenen Kaliumbromid abgesaugt und der Rückstand mit absolutem Alkohol gewaschen. Aus dem Filtrat wurde unter Normaldruck Alkohol und Äthylendiamin abdestilliert. Der Rückstand bildete 2 Schichten, deren untere - eine konz. Lösung von Kaliumhydroxyd - beim Abkühlen erstarrte. Die obere wurde vakuumdestilliert, wobei folgende Fraktionen erhalten wurden:

- | | |
|------------------------|--|
| 1. 156-170°C / 10 mm | 50 g 1,9-Diamino-3,7-diaza-nonan |
| 2. 252-255°C / 14 mm | 30 g 1,16-Diamino-3,7,10,14-tetraaza-hexadecan |
| 3. 245-265°C / 0,03 mm | 8 g Rückstand |

Die Fraktionen 1 und 2 schieden nach mehrtägigem Stehen ein farbloses kristallines Produkt ab, das sich aus Dioxan umkristallisieren liess. Es zeigte einen Fp. von 185°C und erwies sich identisch mit 1.4.8.11-Tetraaza-cyclotetradecan. Ausbeute 0,4 g. Das Tetramin schlug sich auch bei der Destillation im Kühlrohr nieder. Aus dem hochsiedenden Rückstand liess es sich nicht isolieren: Bei der Toxylierung wurde nur ein schmieriges Reaktionsprodukt erhalten.

2. Versuch zur Darstellung von 1.4.8.11-Tetraaza-cyclotetradecan aus 1,9-Diamino-3,7-diaza-nonan und Trimethylendibromid

a) Kondensation ohne Verdünnung

Es sollte die Vorschrift von J. van ALPHEN (Lit. 7) möglichst genau interpretiert werden. In einem 1 Liter-Dreihalskolben mit Rückflusskühler und Rührer wurden 80 g 1,9-Diamino-3,7-diaza-nonan im Laufe von 20 Minuten unter Rühren so langsam mit einem Gemisch von 25 g Trimethylendibromid in 100 ml absolutem Alkohol versetzt, dass sich die Mischung nicht bis zum Sieden erhitzte. Darauf wurde 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt, 42 g (3fache theoretische Menge) KOH zugegeben und eine weitere Stunde rückgekocht. Nachdem ca. 150 ml Äthanol/Wasser/Amin-Gemisch abdestilliert worden war und sich die Mischung abgekühlt hatte, wurde der Rückstand von einem festen Bodensatz aus KOH und

KBr abdekantiert. Das Amingemisch wurde im Wasserstrahlvakuum destilliert, einzelne Fraktionen mehrmals. Da genau reproduziert werden sollte, konnte nicht im Hochvakuum gearbeitet werden.

1. Destillation:

Fraktion 1 Kp.	155-163°/10 mm	Badtemp.	200-250°C	
2	164-175°/10 mm		-250°C	
3	175-152°/12 mm		-265°C	
4	252-280°/14 mm		-285°C	
5	280-300°/13 mm		-320°C	
6	300-312°/14 mm		-360°C	Zers.-Beginn
7	300°fallend/14 mm steigend		-380°C	Zersetzung

Vollständige Zersetzung bei 405° Badtemperatur und 10-20 mm

2. Destillation:

Fraktion 3a Kp.	-250°/13 mm		
3b	253-254°/13 mm		
4a	-250°/13 mm		
4b	253-257°/13 mm		
4c	260-270°/13 mm		
6a	-300°/13 mm	Badtemp.	-320°C
6b	316-325°/13-14 mm		-350°C
6c	320-330°/13-14 mm		-370°C

Geringer Rückstand, weitgehend zersetzt

Eigenschaften der einzelnen Fraktionen:

Fraktion 1 u. 2	Hauptmenge 1.9-Diamino-3.7-diaza-nonan
3a	geringer Vorlauf
3b	Hauptmenge 1.16-Diamino-3.7.10.14-tetraza-hexadecan
4a	geringer Vorlauf
4b	wenig braunes Öl
4c	grössere Menge braunes Öl, nach einigen Wochen fest
5	geringer Zwischenlauf
6a	geringer Vorlauf
6b	geringe Menge braunes Öl
6c	sehr wenig zähes dunkles Öl

Die Fraktionen 1 und 2 schieden im Lauf einiger Wochen 300 mg kristallines 1.4.8.11-Tetraaza-cyclotetradecan aus. Dieses konnte nicht aus den höhersiedenden Fraktionen, auch nicht aus 6 und 7 isoliert werden. Chromatographisch war es in sehr geringer Menge in allen Fraktionen nachzuweisen.

b) Kondensation nach dem Verdünnungsprinzip

In einer behelfsmässigen Cyclisierungsapparatur, aus einem Dreihalskolben mit 2 graduierten Tropftrichtern und Anschütz mit Rückflusskühler und Rührer wurden 750 ml absolutes Äthanol vorgelegt. Im Verlauf von 5 Stunden wurden unter Rühren und Rückkochen Lösungen von 40 g ($\frac{1}{4}$ Mol) 1.9-Diamino-3.7-diaza-nonan und 25,25 g ($\frac{1}{8}$ Mol) Trimethyldibromid in je 500 ml absolutem Alkohol gleichmässig zugetropft. Die Konzentration der Reaktionspartner betrug 0,5 bzw. 0,25 Mol/Liter. Nach beendetem Eintropfen wurden 34 g Kaliumhydroxyd (auf Trimethyldibromid bezogene theoretische Menge) zugegeben und eine Stunde lang unter Rühren und Rückkochen die Abscheidung des Kaliumbromids abgewartet. Noch heiss wurde von diesem abgesaugt und das Filtrat solange destilliert, bis kein Lösungsmittel mehr überging. Nach dem Erkalten bildeten sich 2 Schichten, deren untere - eine gesättigte Lösung von KBr in Alkohol - erstarrte. Die überstehende Schicht wurde abdekantiert und am Wasserstrahl- und Hochvakuum destilliert. Es ging zunächst Alkohol, später 1.9-Diamino-3.7-diazanonan über. Der grösste Teil liess sich aber selbst im Hochvakuum bei einer Badtemperatur von über 300°C nicht destillieren. Während der Destillation beschlug sich die luftgekühlte Apparatur mit Kristallen von 1.4.8.11-Tetraaza-cyclotetradecan (ca. 500 mg). Aus dem Rückstand liess sich die Verbindung nicht isolieren. Bei allen Versuchen wurden nur schmierige, nicht kristallisierende Produkte erhalten.

3. Versuche zur Darstellung von 1.8-Diaza-cyclotetradecan aus Hexamethylen-diamin und Hexamethyldihalogenen

Die Reaktionen wurden in der Cyclisierungsapparatur im Konzentrationsbereich zwischen 0,05 und 0,075 Mol/Liter, bezogen auf das Halogenid, durchgeführt. Bei den beiden ersten Ansätzen betrug das Molverhältnis Diamin : Dihalogenid = 2 : 1, bei einem weiteren 1 : 1. An Halogeniden wurde Dibrom- und Dijodhexan verwendet. Als Lösungsmittel diente siedender absoluter Alkohol, die Reaktionszeit betrug durchschnittlich 9 Stunden. Die Reaktionsprodukte waren äthanollöslich und konnten beim Abdestillieren als schmierige graubraune Materialien erhalten werden. Zur Entfernung der Dihalogenide wurden ihre ätherischen Lösungen mit Wasser ausgeschüttelt. Die Produkte liessen sich weder zur Kristallisation bringen, noch am Hochvakuum destillieren. Bei der Tosylierung entstanden ebenfalls nur Schmierien.

VIII. Papierchromatographie der Tetramine

Arbeitsmethodik:

Von den Aminen wurden 1proz. alkoholische Lösungen hergestellt und davon mit Hilfe eines ausgezogenen Glasstabes jeweils soviel auf das Papier aufgetragen, dass die feuchten Flecke etwa 1 cm Durchmesser besaßen (ca. 30-50 μ). Für Trennungen wurde entsprechend mehr verwendet.

Als Papier wurde mittelschnell laufendes chromatographisches Papier von Schleicher u. Schüll benutzt. Lösungsmittel waren a) Phenol/Wasser (unbefriedigende Ergebnisse) und b) n-Butanol/Wasser/Eisessig = 38 : 48 : 14 (Raumteile). Die Laufzeiten betrugen bei letzterem absteigend durchschnittlich 18 Stunden bei etwa 35 cm Lauflänge der Front und aufsteigend durchschnittlich 8 bis 9 Stunden bei 18 bis 19 cm Lauflänge. Die Raumtemperatur lag bei 18-20°C. Entwickelt wurde durch Besprühen mit Ninhydrin (0,2proz. in n-Butanol).

Auswertung der Chromatogramme:

Die Amine gaben sich nach dem Entwickeln als deutlich gefärbte, ziemlich scharf begrenzte Flecken zu erkennen, wenn n-Butanol/Wasser/Eisessig als Lösungsmittel verwendet wurde, Phenol/Wasser bewährte sich nicht, die Flecke waren undeutlich, wenig auseinandergezogen und liefen mit der Lösungsmittelfront. Es ist möglich, lineare Amine mit primären Aminogruppen von cyclischen sekundären zu unterscheiden. Die ersteren ergeben länglich-ovale Flecken mit Neigung zur Schwanzbildung von intensiv blauroter Farbe, die anderen schwach blauviolette kreisförmige Flecken. Leider verblassen die Farben sehr rasch. Tertiäre Amine geben mit Ninhydrin keine Farbreaktion. Die Chromatogramme wurden meist absteigend gemacht, da aufsteigend keine ausreichende Trennung eintrat (max. 20 cm).

R_f-Werte der markocyclischen Tetramine:

Die R_f-Werte sind bereits im theoretischen Teil aufgeführt.

R_f-Werte der Amine aus der Kondensation von Äthylendiamin mit Trimethylen-dibromid:

Es wurden verschiedene Aminfraktionen aus der Kondensation von 1.9-Diamino-3,7-diaza-nonan mit Trimethylen-dibromid chromatographiert, ferner das undestillierte Gemisch aller Reaktionsprodukte dessen Kp. über 150°C/10 mm lag (nachfolgend hs. Fraktion genannt). Die einzelnen Fraktionen sind auf Seite 59 charakterisiert worden.

Da die R_f -Werte zum Teil erheblich schwankten (u.a. in Abhängigkeit von der aufgetragenen Substanzmenge) und im einzelnen nur beschränkt verwertbar waren (starke Neigung zur Schwanzbildung etc.), sind in Tabelle IX die ermittelten Durchschnittswerte aufgeführt worden.

Tabelle IX

R_f -Wert	Verbindung	Flecken aus der Chromatographie der Fraktionen
0,32	Nonan	Hauptmenge aus allen Fraktionen
0,41	A	2, 3b, 6b, hs.
(0,44)	(B) ¹⁾	2, 3b, 6b, hs.
0,46	Hexadecan	zweitgrösste Menge aus 2, 3b, 6b, hs.
0,55	Cyclotetradecan	bei genügend grosser Konzentration aus allen Fraktionen in 6b nicht angereichert

Anmerkung: () Werte nur beschränkt brauchbar wegen Fehler im Chromatogramm (Schwanzbildung etc.)

¹⁾ übertragener R_f -Wert von gleichzeitig laufendem Chromatogramm

Sämtliche Amine ausser dem 1.4.8.11-Tetraaza-cyclotetradecan sind eindeutig solche mit primären Aminogruppen, also nicht cyclischer Natur.

IX. Basizität und Komplexbildung von 1.4.8.11-Tetraaza-cyclotetradecan und 1.4.11.14-Tetraaza-cycloheptadecan

1. Messtechnik

Zur Aufnahme der Neutralisations- und Äquivalentkurven wurden 0,001m Lösungen der Tetraminhydrochloride, die mit den entsprechenden Mengen an p.a. Salzen von Cu, Ni und Co versetzt waren und soviel KCl p.a. enthielten, dass die Cl^- -Ionenkonzentration bei einer Flüssigkeitsmenge von 50 ml 0,1 Mol/Liter betrug, mit 0,1n Natronlauge potentiometrisch titriert. Für die Vergleichsmessung wurde eine 0,01m Lösung von Triäthylentetraminperchlorat benutzt. Zur p_H -Messung diente ein direkt anzeigendes Röhrengerät in Verbindung mit einer Einstabelektrode, die in sich ein System von Mess- und Vergleichselektrode vereinigte, das aus einer Glas- und einer Kalomelektrode bestand. Vor jeder

Titration wurde das Gerät mit Pufferlösungen auf $p_{\text{H}} 2$ und $p_{\text{H}} 6,98$ geeicht, vor jeder Ablesung eine Nullpunktskontrolle vorgenommen. Als Reaktionsgefäß diente ein mit einem fünffach durchbohrten Plexiglasdeckel verschlossenes Becherglas, das auf einem Magnetrührer stand. Die 5 Öffnungen dienten zur Einführung der Elektrode, der Mikrobürette, eines Gaseinleitungsrohres und eines Thermometers und zum Nachfüllen von Substanz. Während jeder Titration wurde ein CO_2 -freier Stickstoffstrom eingeblasen und gut geführt. Während den Messungen betrug die Raumtemperatur 20°C . Nach jeder Zugabe von Masslösung wurde $1\frac{1}{2}$ Minuten mit der Ablesung gewartet damit sich ein konstantes Potential einstellen konnte, wenn eine Nachdissoziation eintrat bis zu 30 Minuten.

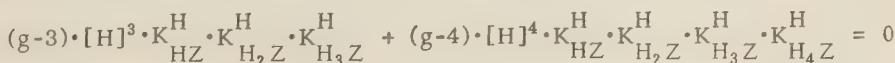
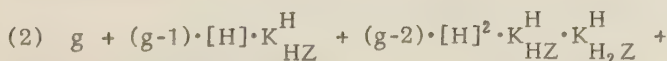
2. Berechnung der Konstanten

Nach G. SCHWARZENBACH (Lit. 38) berechnet man zuerst aus den einfachen Neutralisationskurven für mehrere Punkte aus den Abszissenwerten a und den Ordinatenwerten p_{H} und dem Ionenprodukt des Wassers $[\text{H}] \cdot [\text{OH}] = K_{\text{W}}$ den wahren Neutralisationsgrad g . Es gilt

$$(1) \quad g = m - a + \frac{[\text{OH}] - [\text{H}]}{[\text{Z}]_{\text{t}}} ,$$

wobei m = Zahl der Koordinationsstellen die der Komplexbildner Z zu besetzen vermag bedeutet (bei Tetraminen ist $m = 4$) und $[\text{Z}]_{\text{t}}$ die durch die Einwaage gegebene Totalkonzentration (bei den Tetraminen war $[\text{Z}]_{\text{t}} = 0,5 \cdot 10^{-4}$, beim Triäthylentetramin $= 2,5 \cdot 10^{-4}$). Der wahre Neutralisationsgrad g der Base Z ist im Gegensatz zum scheinbaren Neutralisationsgrad a der Kationsäure H_mZ^{+m} (= im betreffenden Punkt der Neutralisationskurve zugesetzte Mole Alkalihydroxyd/Mol Polyammonium-Ion Z^{+m}) die eigentliche, für die Dissoziation des Komplexes bei einem bestimmten p_{H} charakteristische Masszahl. Sie entspricht der Zahl der Protonen die durchschnittlich pro Mol des Polyamins Z gebunden erscheinen.

Die Gleichgewichtsbeziehungen aller vorhandenen Teilchen lassen sich wie folgt zusammenfassen:



oder

$$\sum_{j=0}^m (g-j) \cdot [\text{H}]^j \cdot K_{\text{H}_j\text{Z}}^{\text{H}} = 0$$

Darin bedeuten K_1, K_2, K_3, K_4 die vier Basizitätskonstanten des Tetramins. Sie lassen sich aus einer grösseren Anzahl von Wertepaaren g und $[H]$ nach Gleichung (2) berechnen. Setzt man diese von m Werten der Neutralisationskurven ein, so erhält man m lineare Gleichungen mit den m Bruttobildungskonstanten als Unbekannte. Diese lassen sich allgemein durch Einsetzen in Determinanten auflösen. Einfacher kommt man jedoch mit folgenden Näherungsverfahren zum Ziel:

Die aufeinanderfolgenden Basizitätskonstanten nehmen gewöhnlich mit steigendem j ab, d.h.

$$(3) \quad K_{HZ}^H > K_{H_2Z}^H > K_{H_3Z}^H \dots \text{ usw. oder } K_{H_jZ}^H > K_{H_{j+1}Z}^H.$$

Sind die Grössenunterschiede der Konstanten genügend, so verläuft die Neutralisation von Z und natürlich auch die umgekehrte von $H_{im}Z^{+im}$ stufenweise, indem ein Puffergebiet an das andere anschliesst. In erster Näherung braucht man dann pro Puffergebiet nur noch eine Konstante zu berücksichtigen, da nur 2 benachbarte Glieder aus Gleichung (2) massgebend sind. Für die Aufnahme des u -ten Protons z.B. die Glieder:

$$(g-u+1) \cdot [H]^{u-1} \cdot K_{H_{u-1}Z}^H \quad \text{und} \quad (g-u) \cdot [H]^u \cdot K_{H_uZ}^H$$

bei g Werten zwischen $\mu = 1$ und u . Dividiert man die derart vereinfachte Gleichung (2) durch $[H]^{u-1} \cdot K_{H_{u-1}Z}^H$, so erhält man

$$(4) \quad (g-u-1) \cdot (g-u) \cdot [H] \cdot K_{H_uZ}^H = 0.$$

Für $g = (u - \frac{1}{2})$ gilt: $[H] \cdot K_{H_uZ}^H = 1$, d.h. der p_K -Wert $= -\lg K_{H_uZ}^H$

der Aciditätsstufe u ist numerisch identisch mit dem p_H -Wert $= -\lg [H]$ der Lösung, in der die betreffende Stufe zur Hälfte neutralisiert ist.

Bei Anwendung von Gleichung (4) auf die Neutralisationskurven der Tetramine zeigte es sich, dass nur Werte von Kurvenpunkten eingesetzt werden dürfen, die auf den fast linearen Teilen zwischen den Wendepunkten liegen, d.h. nur solche, für die gilt:

$$u-1 < g < u \quad \text{bzw.} \quad |g-u| < 1.$$

Andernfalls kommt man in Gebiete in denen sich zwei aneinandergrenzende Pufferzonen gegenseitig überlappen. Mit Hilfe von Gleichung (4) lassen sich die beiden Konstanten $K_{H_4Z}^H$ und $K_{H_3Z}^H$ näherungsweise berechnen, wenn man folgende Umformung vornimmt:

$$(5) \quad K_{H_u Z}^H = -\frac{1}{[H]} - \frac{1}{[H] \cdot (g-u)}.$$

Dabei nimmt u die Werte 4 und 3 an, je nachdem welches Proton in der betreffenden Stufe für die die Konstante gilt, angelagert wird.

Die beiden Konstanten $K_{H_2Z}^H$ und K_{HZ}^H lassen sich mit Hilfe eines graphischen Näherungsverfahrens ermitteln, da sie nach Gleichung (4) nicht berechnet werden können. Die beiden Puffergebiete überlappen sich hier so stark, dass die Beziehung (3) als Voraussetzung für die Anwendung von Gleichung (4) nicht mehr gilt. Man kann Gleichung (2) aber auch in folgende Form bringen:

$$(2) \quad g + (g-1) \cdot [H] \cdot K_{HZ}^H + ((g-2) \cdot [H]^2 + (g-3) \cdot [H]^3 \cdot K_{H_3Z}^H + (g-4) \cdot [H]^4 \cdot K_{H_3Z}^H \cdot K_{H_4Z}^H) \cdot K_{HZ}^H \cdot K_{H_2Z}^H = 0.$$

In dieser Gleichung sind als Unbekannte nur noch K_{HZ}^H und $K_{H_2Z}^H$.

Die übrigen Glieder lassen sich zusammenfassen indem man setzt:

$$g \equiv d$$

$$(g-1) \cdot [H] \equiv e$$

$$((g-2) \cdot [H]^2 + (g-3) \cdot [H]^3 \cdot K_{H_3Z}^H + (g-4) \cdot [H]^4 \cdot K_{H_3Z}^H \cdot K_{H_4Z}^H) \equiv f.$$

Die Faktoren d, e und f sind dabei Funktionen von g und [H] sowie der eingesetzten Werte von $K_{H_3Z}^H$ und $K_{H_4Z}^H$. Gleichung (2) nimmt dadurch folgende Form an:

$$(2) \quad d + e \cdot K_{HZ}^H + f \cdot K_{HZ}^H \cdot K_{H_2Z}^H = 0.$$

Dividiert man noch durch K_{HZ}^H und substituiert gleichzeitig

$$K_{HZ}^H \equiv \frac{1}{x} \quad \text{und} \quad K_{H_2Z}^H \equiv y$$

so erhält man eine lineare Gleichung mit den Variablen x und y :

$$(7) \quad dx + e + fy = 0.$$

Diese Gleichung schneidet die x -Achse bei $x = -e/d$ und die y -Achse bei $y = -e/f$ eines Koordinatensystems durch ihre Gerade.

Für eine grössere Zahl von Wertepaaren g und $[H]$ werden die zugehörigen Geraden durch Abtragen der Achsenabschnitte in ein Koordinatensystem eingezeichnet, wobei der gemeinsame Schnittpunkt aller Geraden durch seine Koordinaten x_0 und y_0 die gesuchten Konstanten liefert. Bezüglich der einzelnen berechneten Werte vgl. Diplomarbeit K. H. Mayer Universität München (1958).

B) Versuche zur Darstellung des Trimethylenpyrazolidin-Ringsystems

I. Darstellung und Kondensation von N,N'-Diallylhydrazin

1. Darstellung von N,N'-Dibenzoyl-diallyl-hydrazin

In einem 2 Liter-Dreihalskolben mit Rückflusskühler, Rührer, Anschützaufsatz und 2 Tropftrichtern werden 6 g Natriumhydroxyd und 48 g ($\frac{1}{5}$ Mol) Dibenzoylhydrazin in 400 ml Wasser auf einem Wasserbad erhitzt. Unter Rühren tropft man im Verlauf von 5 Stunden 193,6 g ($\frac{8}{5}$ Mol) Allylbromid und eine Lösung von 74 g (+ vorgelegte 6 g = 2 Mol) Natriumhydroxyd in 200 ml Wasser zu der Suspension, wobei man zu Anfang die Zulaufgeschwindigkeit sehr klein hält. Nachdem etwa $\frac{1}{3}$ des Allylbromids zugefügt ist, ballt sich das noch vorhandene Dibenzoylhydrazin zusammen und muss durch kräftiges Rühren wieder in Suspension gebracht werden. Ist nach beendeter Zugabe noch nicht alles umgesetzt, so wird solange weitererhitzt, bis nur noch ein blassgelbes Öl auf der wässrigen Phase schwimmt. Nach dem Erkalten nimmt man das Öl in Äther auf, äthert die wässrige Phase noch zweimal aus und trocknet die vereinigten Ätherauszüge mit Natriumsulfat. Dann wird der Äther abdestilliert, zuletzt unter Vakuum, wobei auch überschüssiges Allylbromid zurückgewonnen wird, und der Kolbeninhalt noch $\frac{1}{2}$ Stunde lang unter Vakuum auf dem Wasserbad getrocknet. Ausbeute 55 g (86% d.Th.) an Rohprodukt.

Zur Reinigung wird am Hochvakuum destilliert, wobei das Dibenzoyl-diallyl-hydrazin als farbloses, viskoses Öl bei $173-175^{\circ}\text{C} / 10^{-2}$ mm übergeht.
Ausbeute 32 g (50% d.Th.).

Analyse $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (320,38)

4,760 mg ergaben 0,388 ccm N_2 bei 23°C und 726 mm

3,750 mg ergaben 2,100 mg H_2O und 10,290 mg CO_2

Ber. C 74,98 H 6,292 N 8,74

Gef. C 74,88 H 6,265 N 8,98

2. Darstellung von N,N'-Diallyl-hydrazin

a) Durch Verseifung mit äquivalenter Menge Alkali

64 g ($\frac{1}{5}$ Mol) Dibenzoyl-diallyl-hydrazin wurden mit 16 g ($\frac{2}{5}$ Mol) Natriumhydroxyd in 800 ml käuflichem abs. Äthanol unter Rückfluss erhitzt. Nach 15 Minuten begann die Abscheidung von Natriumbenzoat die nach ca. 2 Stunden beendet war. Es wurde noch 6 Stunden weitererhitzt, dann abgekühlt und das Benzoat abgesaugt. Ausbeute 43 g (75% d.Th.). Das Filtrat wurde unter Vakuum vom Alkohol befreit, wobei ein braunes, schmieriges, von kristallinen Anteilen durchsetztes Produkt zurückblieb. Zur Abtrennung eines weiteren Anteils an Benzoat wurde in heissem abs. Benzol aufgenommen, noch heiss abgenutscht und aus dem Filtrat das Lösungsmittel unter Vakuum abdestilliert. Das Reaktionsprodukt war ein dunkelbraunes, zähes Öl.

Bei der HV-Destillation wurden 2 Fraktionen erhalten: Die Hauptmenge, 26 g eines gelb gefärbten Öls, bei $110-115^{\circ}\text{C} / 10^{-2}$ mm und als Nebenprodukt 3 g eines gelben, viskosen Öls bei $125-130^{\circ}\text{C} / 10^{-2}$ mm, das im Kühlrohr und in der Vorlage grösstenteils kristallin erstarrte. Die Kristalle liessen sich mit Petroläther von anhaftenden öligen Bestandteilen befreien und aus Benzol umkristallisieren. Fp. von 127°C . Ausbeute 2,25 g.

b) mit überschüssigem Alkali

Bei der Verseifung mit $\frac{3}{5}$ Mol Natriumhydroxyd wurde nach Aufarbeitung in der oben beschriebenen Weise bei der Destillation neben einer grossen Menge eines harzartigen Rückstandes 1,5 g leichtbewegliches, gelben Öl vom Kp. $105^{\circ}/760$ mm erhalten.

c) mit HCl in Eisessig

32 g ($\frac{1}{10}$ Mol) Dibenzoyl-diallyl-hydrazin wurden in einem Gemisch von 100 ml Eisessig und 50 ml konz. Salzsäure 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt, nachdem ein Vorversuch gezeigt hatte, dass das Ausgangsmaterial von wässriger

Salzsäure allein nur schlecht angegriffen wird und die Verseifung sehr lange dauert. Beim Abdestillieren des Lösungsmittels fiel sehr viel Benzoesäure aus. Zu ihrer Entfernung wurde der Rückstand mit wässrigem Alkali versetzt und erwärmt, wobei sich eine braune, ölige Phase abschied. Diese wurde in Benzol aufgenommen, die Lösung mehrmals mit Alkali ausgeschüttelt und das Benzol wieder abdestilliert. Der Rückstand war noch nicht frei von Benzoesäure. Bei der Destillation schied sich ein weiterer Anteil im Kühlrohr ab. Als Reaktionsprodukt wurden neben viel undestillierbarem Harz 3,5 g des gelben Öls vom Kp. 110 bis $115^{\circ}\text{C}/10^{-2}$ mm erhalten.

Eigenschaften der Reaktionsprodukte:

N,N'-Diallyl-hydrazin Kp. $110-115^{\circ}\text{C}/10^{-2}$ mm.

Schwach gelb gefärbtes Öl, leicht löslich in Äther, Benzol, Petroläther und Alkohol. Reagiert stark basisch.

Zur Darstellung des Hydrochlorids wurden 2 g in 50 ml trockenem Äther gelöst und unter Kühlung trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Nach kurzer Zeit fiel ein braunes, schmieriges Produkt aus, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Es war in Wasser vollkommen löslich, fiel nach mehrtägigem Stehen aber grösstenteils wieder aus. Die Lösung wurde deshalb mit überschüssigem Natriumhydroxyd versetzt und das abgeschiedene braune Öl in Benzol aufgenommen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels konnten 1,2 g Ausgangsmaterial vom Kp. $110-115^{\circ}\text{C}/10^{-2}$ mm zurückerhalten werden.

Bei der Benzoylierung, die durch kurzes Kochen einer Suspension in wässrigem Alkali versucht wurde, konnte nach dem Ausäthern neben einem geringen Vorlauf von Ausgangsmaterial in 70proz. Ausbeute Dibenzoyl-diallyl-hydrazin erhalten werden. Ein Pikrat liess sich nicht darstellen.

Fraktion Kp. $125-130^{\circ}\text{C}/10^{-2}$ mm: Farblose Kristalle, Fp. 127°C (Benzol).

Analyse 5,234 mg ergaben 0,546 ccm N_2 bei 22°C und 719 mm

4,659 mg ergaben 0,492 ccm N_2 bei 23°C und 715 mm

2,683 mg ergaben 1,430 mg H_2O und 6,820 mg CO_2

Gef. C 69,37 H 5,96 N 11,42 und 11,43

Fraktion Kp. $105^{\circ}\text{C}/760$ mm: Gelbes Öl (vgl. weiter unten).

3. Versuch zur Darstellung von Trimethylenpyrazolidin

20 g N,N'-diallyl-hydrazin wurden mit 0,5 g Natrium bei einem Vakuum von 10 mm unter Rückfluss erhitzt. An einem mit Hilfe eines T-Schliffstückes unterhalb des Rückflusskühlers eingeführten Thermometer konnte der Temperaturverlauf während der Reaktion verfolgt werden. Zu Beginn wurden 145°C abgelesen. Nach kurzer Zeit setzte eine heftige Reaktion ein, das Natrium ging unter Aufschäumen in Lösung und das Reaktionsgemisch färbte sich intensiv dunkel. Die Temperatur war jetzt auf 55°C gefallen, stieg aber wieder bis 70°C, nachdem sich ein tiefersiedendes Produkt im Rückflusskühler kondensiert hatte. Es wurde mit Äther wieder in den Kolben zurückgespült. Bei der Destillation wurden 12 g Ausgangsmaterial, 3 g farblose Kristalle vom Fp. 127°C, 1,5 g gelbes Öl vom Kp. 105°C/760 mm und ein harzartiger Rückstand erhalten. Die Kristalle und das Öl fanden sich auch unter den Reaktionsprodukten der Verseifung von N,N'-Dibenzoyl-diallyl-hydrazin.

Zur Prüfung auf Trimethylenpyrazolidin wurde ein Teil des Öls in abs. Alkohol mit Raney-Nickel bei Raumtemperatur in der Schüttelbirne hydriert. Nach Aufnahme der theoretischen Menge Wasserstoff wurde der Alkohol abdestilliert, der Rückstand in Wasser gelöst und mit Tosylchlorid behandelt. Es trat keine Umsetzung ein. Auch beim Versetzen einer alkoholischen Lösung des Öls mit Pikrinsäure erfolgte keine Reaktion.

II. Versuche zur Darstellung von 3,7-disubstituierten Trimethylenpyrazolidinen durch MANNICH-Kondensation

1. Mit Acetophenon als H-acider Komponente

- a) 12 g ($\frac{1}{10}$ Mol) Acetophenon, 6 g ($\frac{1}{5}$ Mol) Paraformaldehyd und 1,9 g ($\frac{1}{20}$ Mol) 85proz. Hydrazin wurden in 100 ml Alkohol eingetragen. Nach Neutralisation mit Eisessig wurde 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Beim Erkalten schied sich aus der intensiv gelb gefärbten Lösung zu 85% d.Th. das Azin des Acetophenons vom Fp. 123-124°C ab.
- b) Bei Wiederholung der Reaktion ohne vorherige Neutralisation fiel aus der Lösung während des Erhitzens ein farbloses, amorphes Produkt aus. Der Fp. lag bei ca. 280°C (Zers.). Dasselbe Material bildete sich auch aus Hydrazin und Formaldehyd allein.

2. Mit Aceton als H-acider Komponente

Bei Verwendung von Aceton anstelle von Acetophenon wurde nach dem Abdestillieren des Alkohols ein braunes, schmieriges, stark nach Formaldehyd riechendes Produkt erhalten.

III. Versuche zur Darstellung und DIECKMANN-Kondensation von Hydrazintetraessigsäure-äthylester

1. Alkylierung von Hydrazin mit Halogenessigsäuren

a) Darstellung von Hydrazoniumtriessigsäurechlorid

Die Umsetzungen wurden nach J.R. BAILY und W.T. READ (Lit. 56) durchgeführt. Die Reaktionszeit betrug 1-15 Stunden. Molverhältnisse und Ausbeuten wurden im theoretischen Teil beschrieben.

Nitrilotriessigsäure kristallisierte aus den Mutterlaugen von Hydrazoniumtriessigsäurechlorid.

Eigenschaften der Reaktionsprodukte:

Hydrazoniumtriessigsäurechlorid

Farblose Kristalle, Fp. 190°C (Zers.), schwerlöslich in kaltem Wasser.

Analyse $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_6\text{Cl}$ (242,62)

1,996 mg ergaben 0,211 ccm N_2 bei 25°C und 725 mm

3,210 mg ergaben 1,230 mg H_2O und 3,530 mg CO_2

Ber.	N	11,55	C	29,70	H	4,57
------	---	-------	---	-------	---	------

Gef.	N	11,55	C	30,01	H	4,29
------	---	-------	---	-------	---	------

Das Nitrat konnte durch mehrmaliges Lösen in Alkali und Wiederausfällen mit verd. Salpetersäure bei kongosaurem pH in Form farbloser Kristalle vom Fp. 210°C (Zers.) erhalten werden.

Beim Versetzen seiner wässrigen Lösung mit Ag^+ -Ionen fiel ein farbloses Ag -Salz aus, das beim Ansäuern mit Salpetersäure wieder in Lösung ging.

Die Umsetzung mit NaNO_2 die bei der Hydrazindiessigsäure zur Iminodiessigsäure führt ergab in 70proz. Ausbeute Nitrilotriessigsäure vom Fp. $237-239^{\circ}\text{C}$ (Zers.).

Nitrilotriessigsäure

Analyse $\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_6\text{N}$ (191,15)

3,708 mg ergaben 0,240 ccm N_2 bei 23°C und 727 mm

3,132 mg ergaben 1,360 mg H_2O und 4,360 mg CO_2

Ber.	N	7,33	C	37,70	H	4,75
------	---	------	---	-------	---	------

Gef.	N	7,14	C	37,99	H	4,86
------	---	------	---	-------	---	------

Die Verbindung bildete ein blaues lösliches Cu-, sowie ein farbloses Ba- und Ag-Salz, die beide nur in Mineralsäuren löslich waren. Der Äthylester konnte in 41,5proz. Ausbeute dargestellt werden, Kp. $103-107^{\circ}\text{C}/10^{-3}$ mm.

Analyse $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_6$ (275,30)

3,139 mg ergaben 0,148 ccm N_2 bei 24°C und 725 mm

Ber. N 5,008 Gef. N 5,169

b) Versuche zur Darstellung von N,N-Dibenzoyl-hydrazin-diessigsäure

In eine Lösung von 93,2 g ($\frac{1}{5}$ Mol) Natriumchloracetat und 40 g (1 Mol) Natriumhydroxyd in 400 ml Wasser wurden unter Rühren 48 g ($\frac{1}{5}$ Mol) Dibenzoylhydrazin eingetragen und die Suspension 4 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt und das Filtrat angesäuert. Der Rückstand war nicht umgesetztes Dibenzoylhydrazin, aus dem Filtrat liess sich kein Reaktionsprodukt erhalten.

2,3 g ($\frac{1}{10}$ Mol) Natrium wurden in 600 ml absolutem Methanol gelöst, 12 g ($\frac{1}{20}$ Mol) Dibenzoylhydrazin eingetragen und die Suspension solange unter Rückfluss erhitzt bis eine klare Lösung entstand. Unter Vakuum wurde das Methanol anschliessend vollständig abdestilliert und der Rückstand längere Zeit getrocknet. Zusammen mit 23,3 g ($\frac{1}{5}$ Mol) Natriumchloracetat wurde er in 500 ml wasserfreiem Dimethylformamid suspendiert und das Gemisch unter Rühren 7 Stunden rückgekocht, wobei alles in Lösung ging. Noch heiss wurde von dem ausgefallenen NaCl abgesaugt und das Filtrat weitgehend eingengt. Es kristallisierte nur unverändertes Dibenzoylhydrazin aus.

2. Alkylierung von Hydrazin mit Formaldehyd und Blausäure

a) Darstellung von Hydrazin-tetraacetonitril

10 g (0,2 Mol) Hydrazinhydrat und 43,2 g (1,6 Mol) Blausäure werden in 200 ml Wasser gelöst. Unter Rühren und Eiskühlung lässt man im Verlauf einer $\frac{1}{2}$ Stunde 48 g (1,6 Mol) Formaldehydlösung zutropfen und bringt auf eine Temperatur von $25-30^{\circ}\text{C}$. Die neutrale Lösung wird unter beständigem Rühren solange tropfenweise mit verd. Salzsäure versetzt, bis sich Kongopapier deutlich bläut. Nach kurzer Zeit bildet sich ein farbloser kristalliner Niederschlag. Zur vollständigen Abscheidung wird das Reaktionsgemisch mehrere Stunden in ein Eisbad gebracht. (Säuert man die gekühlte Lösung ohne vorher zu erwärmen an, so fällt das Material in schmieriger Form aus. Durch kurzes Erwärmen des Kolbeninhalts auf dem siedenden Wasserbad kann es jedoch rasch zur Kristallisation gebracht werden. Arbeitet man bei der Reaktion überhaupt ohne Kühlung, so tritt bei der Zugabe des Formaldehyds unter Erwärmung und Dunkelfärbung

rasch Zersetzung ein.) Die Kristalle werden abgesaugt und mit Wasser gewaschen bis der anhaftende Geruch nach Blausäure verschwunden ist. Zur Reinigung werden sie aus siedendem n-Butanol umkristallisiert. Fp. 168,5-171,5°C. Ausbeute 26 g (70% d.Th. bezogen auf Hydrazinhydrat).

Die Kondensation gelingt auch wenn in eine wässrige Lösung von Formaldehyd und Blausäure Hydrazinhydrat eingetropt wird oder wenn anstelle freier Blausäure Natriumcyanid und die äquivalente Menge Salzsäure verwendet wird. Ausbeute 55% d.Th.

Das Reaktionsprodukt spaltet beim Erwärmen mit verd. Salzsäure Formaldehyd ab und geht in das Nitril der Hydrazintetraessigsäure über. Man erhitzt dazu kurze Zeit zum Sieden. Beim Erkalten der Lösung fällt das Nitril aus. Die farblosen Kristalle lassen sich aus n-Butanol in der Hitze umlösen. Fp. 207-209°C. Ausbeute 20% d.Th. (bezogen auf Hydrazinhydrat).

Analyse $C_8H_8N_6$ (188,20)

2,747 mg ergaben 1,116 ccm N_2 bei 21°C und 720 mm

3,546 mg ergaben 1,650 mg H_2O und 6,390 mg CO_2

Ber.	N	44,66	C	51,06	H	4,28
------	---	-------	---	-------	---	------

Gef.	N	44,49	C	49,18	H	5,21
------	---	-------	---	-------	---	------

Die Konstitution des Primärproduktes konnte nicht aufgeklärt werden.

b) Versuche zur Darstellung von Hydrazin-tetraessigsäure

10 g Nitril wurden in 100 ml 2n Natronlauge suspendiert und bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die Substanz, die anfangs unter NH_3 -Entwicklung und Dunkelfärbung der Lösung reagierte, wobei diese sich schwach erwärmte, war auch nach 2 Tagen noch nicht völlig verseift. Sie wurde deshalb bis zur Lösung auf dem Wasserbad erwärmt und anschliessend unter Vakuum zur Trockne eingedampft. Zur Entfernung überschüssigen Alkalis und zur Überführung des Salzes in die freie Säure wurde das dunkelbraune, schmierige Reaktionsprodukt in 500 ml Wasser gelöst und über einen stark sauren Kationenaustauscher geschickt. Der Durchlauf war eine fast farblose Lösung aus der beim Eindampfen die hellbraune, hygroskopische Säure teilweise kristalin isoliert werden konnte. Der Fp. des noch stark verunreinigten Produktes lag bei 215°C (Zers.). Es konnte nicht umkristallisiert werden. Eine teilweise Reinigung liess sich beim Umfällen aus Ameisensäure/Aceton erreichen, die Verbindung war aber so hygroskopisch, dass die Kristalle bei der Berührung mit Luft sofort zu einer braunen, klebrigen Masse zerflossen. Unter Methanol hielten sie sich unverändert.

Dasselbe Verseifungsprodukt wurde bei der Umsetzung mit katalytischen Mengen Alkali, mit Bariumhydroxyd und mit konz. Salzsäure bei -10°C erhalten.

Aus der wässrigen Lösung der Säure fielen beim Versetzen mit Bleiacetat, Quecksilberchlorid und Silbernitrat dunkelbraune, amorphe Salze aus, die beim Ansäuern mit Mineralsäuren wieder in Lösung gingen.

c) Versuche zur Darstellung von Hydrazin-tetraessigsäure-äthylester

10 g Nitril wurden in 150 ml absolutem Methanol suspendiert und unter Rühren und Rückkochen ein trockener Chlorwasserstoffstrom eingeleitet, wobei nach kurzer Zeit unter Braunfärbung eine klare Lösung entstand. Nach $4\frac{1}{2}$ Stunden wurde abgekühlt, von 7 g abgeschiedenen Ammonchlorid abgesaugt und das Filtrat eingeeengt. Zur Abtrennung von noch beigemengtem Ammonchlorid wurde der braune, zähflüssige Rückstand in 500 ml Wasser gelöst und über einen Mischbett-Ionenaustauscher geschickt. Bei der Aufarbeitung des Durchlaufs konnte nur ein braunes, zähflüssiges Produkt erhalten werden, das in organischen Lösungsmitteln schlecht, in Wasser sehr gut löslich war.

25 g Nitril wurden in 300 ml absolutem Äthanol suspendiert und unter Rühren bei -30°C bis zur Sättigung trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Nach 10 Stunden hatte sich alles gelöst. Die Mischung konnte sich über Nacht langsam auf 0°C erwärmen und blieb bei dieser Temperatur noch 2 Tage stehen. Bei möglichst tiefer Temperatur wurde auf dem Wasserbad unter Vakuum das Äthanol abdestilliert, wobei sich die kristalline Ausfällung noch vermehrte. Zum Schluss schied sich ein viskoses, gelbes Öl ab. Der Rückstand wurde mit möglichst wenig Wasser hydrolysiert, wobei er vollständig in Lösung ging, und sowohl sauer als alkalisch je 24 Stunden mit Äther perforiert. Nach dem Abdestillieren des Äthers aus den vereinigten Extrakten konnte eine geringe Menge eines blassgelben, hochviskosen Öls vom Kp. $155^{\circ}\text{C}/10^{-4}$ mm isoliert werden. Ausbeute 2,7 g.

Analyse $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_8$ (376,40)

2,748 mg ergaben 0,256 ccm N_2 bei 25°C und 724 mm

4,640 mg ergaben 3,010 mg H_2O und 8,520 mg CO_2

Ber.	C	51,05	H	7,498	N	7,44
------	---	-------	---	-------	---	------

Gef.	C	50,11	H	7,258	N	10,17
------	---	-------	---	-------	---	-------

Zur Dieckmann-Kondensation wurden 1,5 g ($\frac{3}{80}$ Mol) Kalium in 150 ml wasserfreiem Toluol unter Rückkochen mit einem Vibromischer pulverisiert. Nach dem Erkalten wurden 2,3 g ($\frac{4}{80}$ Mol) absolutes Äthanol zugetropft, erneut unter Rückfluss erhitzt und nach einer $\frac{1}{2}$ Stunde 4,7 g ($\frac{1}{80}$ Mol) Ester in 25 ml wasserfreiem Toluol eingetropft. Das Reaktionsgemisch färbte sich sofort braun.

Es wurde noch 1 Stunde unter Rückkochen mit dem Vibromischer weitergerührt, dann alles Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand 5 Stunden bei 150°C unter Vakuum kondensiert. Nach dem Erkalten wurde das braune, pulvrige Reaktionsprodukt unter Kühlung in 2n Salzsäure eingetragen, so dass die Lösung immer sauer war. Da nichts ausfiel wurde versucht, die Lösung zu extrahieren. Es gelang nicht das Kondensationsprodukt zu fassen. Nach mehrtägigem Stehen hatte sich nur eine sehr geringe Menge eines schmierigen, schwarzen Niederschlags abgeschieden.

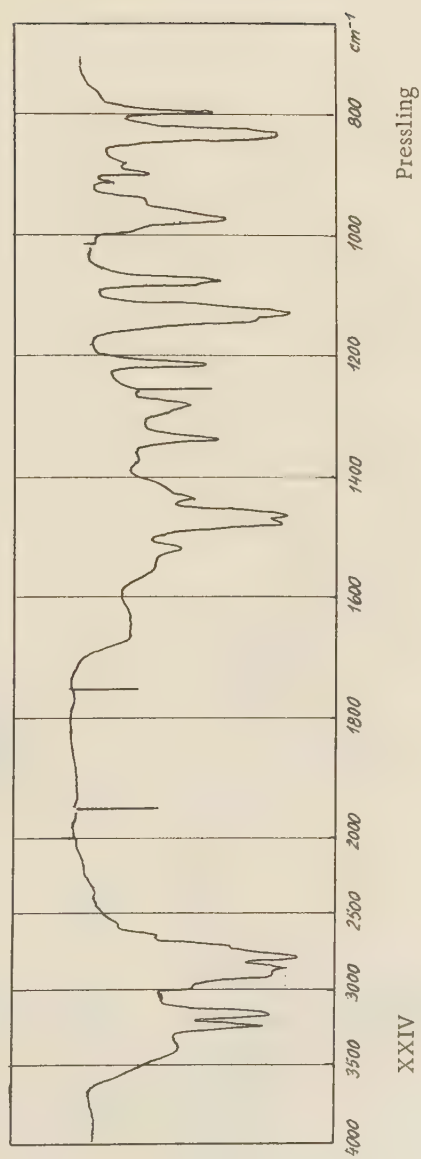
Literaturverzeichnis

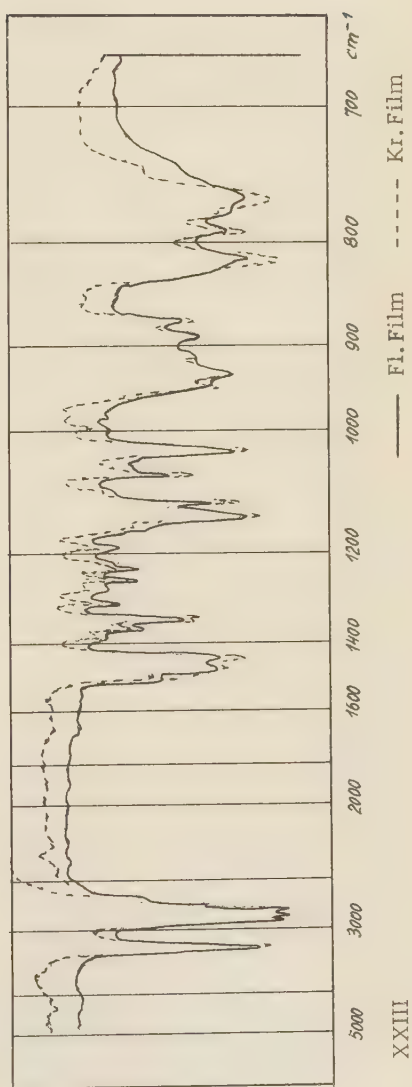
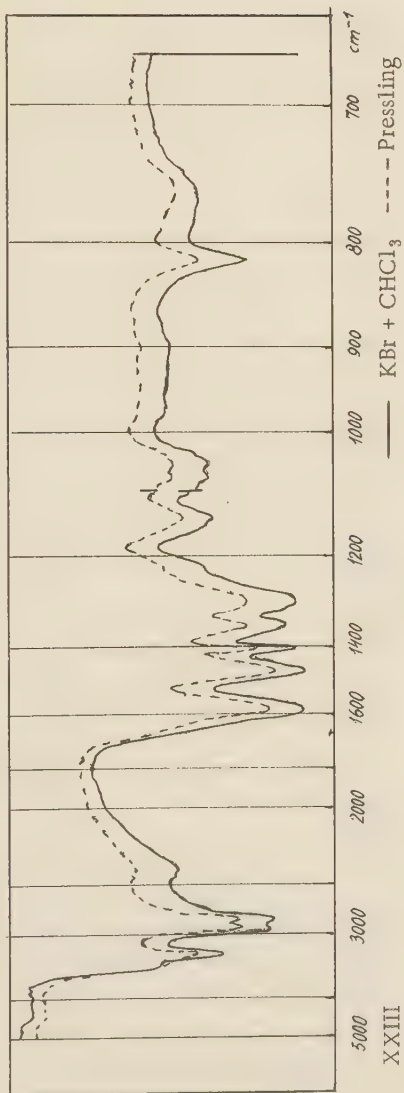
- 1) H. STETTER u. J. MARX Liebigs Ann. Chem. 607, 59 (1957)
 H. STETTER u. L. MARX-MOLL Chem. Ber. 91, 677 (1958)
 H. STETTER, L. MARX-MOLL
 u. H. RUTZEN Chem. Ber. 91, 1775 (1958)
- 2) K. ZIEGLER Meth. d. Org. Chemie, Stuttgart 1955
 in HOUBEN-WEYL-MÜLLER, 4/2 S. 738
- 3) P. RUGGLI Liebigs Ann. Chem. 392, 92 (1912)
 399, 174 (1913)
 412, 1 (1917)
- 4) W. WIRTH Diplomarbeit Universität München (1959)
- 5) R. HUISGEN Angew. Chemie 69, 341 (1957)
- 6) H. STETTER u.
 H. SPANGENBERGER Chem. Ber. 91, 1982 (1958)
 H. SPANGENBERGER Dissertation Universität München (1958)
- 7) J. van ALPHEN Rec. d. Trav. Chim. 55, 835 (1936)
 56, 343 (1937)
- 8) H. STETTER u. E. E. ROOS Chem. Ber. 87, 566 (1954)
- 9) W. MARCKWALD u.
 A. von DROSTE-HUELSHOFF Ber. dtsch. Chem. Ges. 31, 3261 (1898)
 W. MARCKWALD u.
 C. C. HOWARD Ber. dtsch. Chem. Ges. 32, 2038 (1899)
 L. BLEIER Ber. dtsch. Chem. Ges. 32, 1825 (1899)
- 10) K. ZIEGLER u. P. ORTH Ber. dtsch. Chem. Ges. 66, 1867 (1933)
 A. MÜLLER u. L. KINDELMANN Ber. dtsch. Chem. Ges. 74, 416 (1941)
 A. MÜLLER, E. SREPEL,
 E. FUNDER-FRITZSCHE u.
 F. DICHER Mh. Chem. 83, 286 (1952)
 R. C. FUSON u. H. O. HOUSE J. Am. Chem. Soc. 75, 1327 (1953)
- 11) J. MARX Dissertation Universität Bonn (1957)
- 12) H. STETTER u. E. E. ROOS Chem. Ber. 88, 1390 (1955)
- 13) K. ZIEGLER Meth. d. Org. Chemie, Stuttgart 1955,
 in HOUBEN-WEYL-MÜLLER 4/2 S. 735
- 14) A. L. LIPPERT u. E. E. REED USA Pat. 2 156 300 (1939)
- 15) H. ZAHN u. Mitarb. Angew. Chem. 68, 229 (1956)
 H. ZAHN u. H. SPOOR Chem. Ber. 89, 1296 (1956)
 92, 1375 (1959)
 H. SPOOR Dissertation, Universität Heidelberg (1957)
 H. ZAHN, P. MIRO
 u. F. SCHMIDT Chem. Ber. 90, 1411 (1957)
 H. ZAHN u. H. DETERMANN Chem. Ber. 90, 2176 (1957)
 H. ZAHN u. F. SCHMIDT Chem. Ber. 92, 1381 (1959)

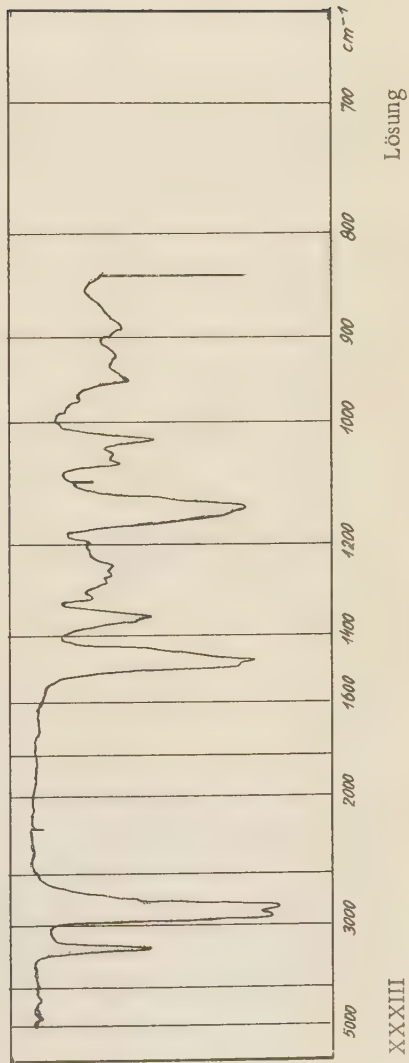
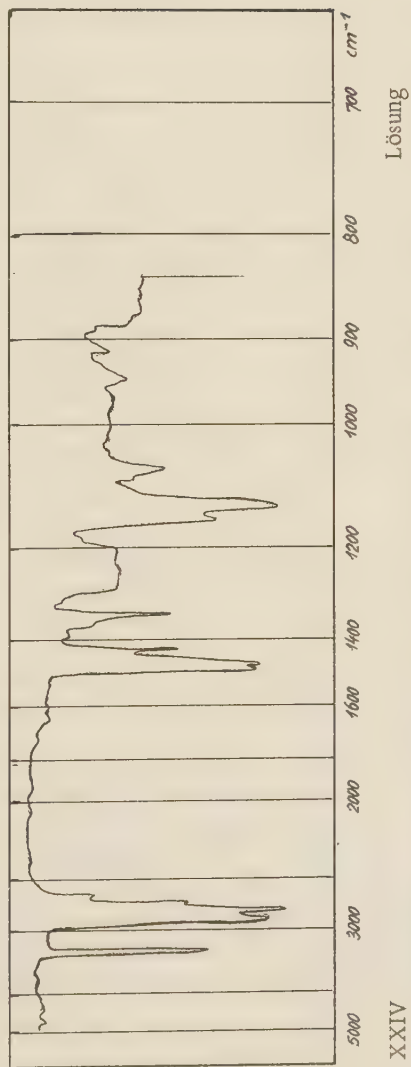
- 16) J.C.SHEEHAN u.
W.L.RICHARDSON J. Amer. chem. Soc. 76, 6329 (1954)
- 17) M.ROTHE u. F.W.KUNITZ Angew. Chem. 68, 414 (1956)
- 18) F.ROSENTHAL Dissertation Universität Bern (1935)
- 19) W.JADASSOHN,
H.E.FIERZ-DAVID u.
H.VOLLENWEIDER Helv. Chim. Acta XXVII, 1405 (1944)
- 20) A.MÜLLER u. L.KINDELMANN Ber. dtsch. Chem. Ges. 74, 416 (1941)
- 21) R.FICK u. H.ULRICH
S.CHABEREK, Jr. u. A.E.
MARTELL DRP 638 071 (1935)
J. Amer. chem. Soc. 74, 6228 (1952)
- 22) A.E. MARTELL u.
S.CHABEREK, Jr. J. Amer. chem. Soc. 72, 5357 (1950)
- 23) D.H. PEACOCK u. U.C. DUTTA J. chem. Soc. (London) 1934, 1303
- 24) E.FISCHER u. M.BERGMANN Liebigs Ann. Chem. 398, 117 (1913)
- 25) F.KLAGES Lehrbuch d. Org. Chem., Berlin 1954,
Band II, S. 283
F.P. 1 013 941 (1952)
- 26) R. WEGLER J. Amer. chem. Soc. 70, 214 (1948)
H. A. BRUSON u. T. RIENER
O. BAYER Angew. Chem. 61, 236 (1949)
- 27) H. BEHRINGER u. H. MEIER Liebigs Ann. Chem. 607, 67 (1957)
H. MEIER Dissertation Universität München (1956)
K. LEMLE Dissertation Universität München (1960)
- 28) R. L. BURWELL Jr. u.
C. H. LANGFORD J. Amer. chem. Soc. 81, 3799 (1959)
- 29) F. KLAGES Kolloid. Ztschr. 93, 19 (1940)
- 30) H. STETTER u. H. HENNIG Chem. Ber. 88, 791 (1955)
H. STETTER u. R. MERTEN Chem. Ber. 90, 869 (1957)
- 31) H. STETTER Chem. Ber. 86, 69 (1953)
- 32) I. M. BREMNER u. R. H. KENTEN Biochem. J. 49, 651 (1951)
J. BERTETTI Chem. abstracts 48, 11299 (1954)
F. CRAMER Papierchromatographie, Weinheim 1954
H. ZAHN u. H. SPOOR Chem. Ber. 89, 1296 (1956)
Chem. Ber. 90, 1411 (1957)
- 33) L. J. BELLAMY Ultrarotspektrum u. Chemische Konstitu-
tion, Darmstadt 1955
- 34) L. DAVIS Trans. Farad. Soc. 51, 761 (1955)
R. HUISGEN, H. BRADE,
H. WALZ u. F. GLOGGER Chem. Ber. 90, 1437 (1957)
- 35) F. C. NACHOD u. Mitarb. J. Amer. chem. Soc. 81, 2897 (1959)
- 36) R. RUSSEL u. H. THOMPSON J. Chem. Soc. (London) 1955, 483
D. BARR u. R. N. HASZELEDINE J. Chem. Soc. (London) 1955, 4169

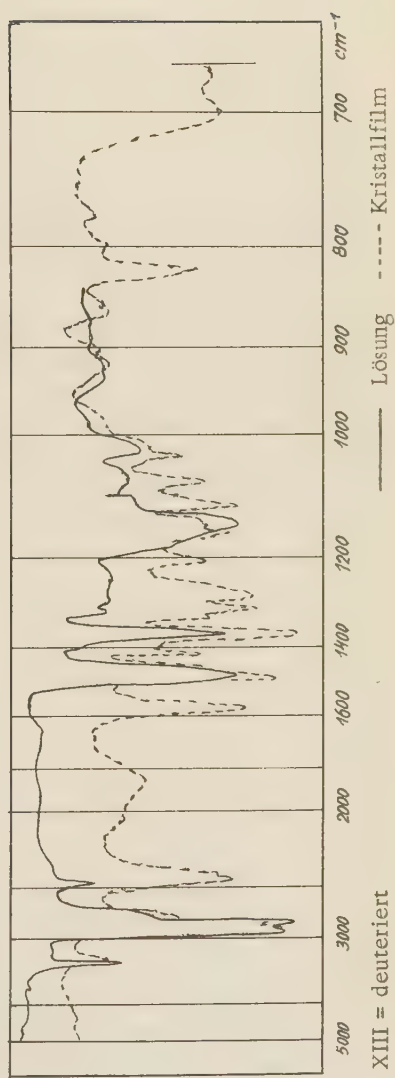
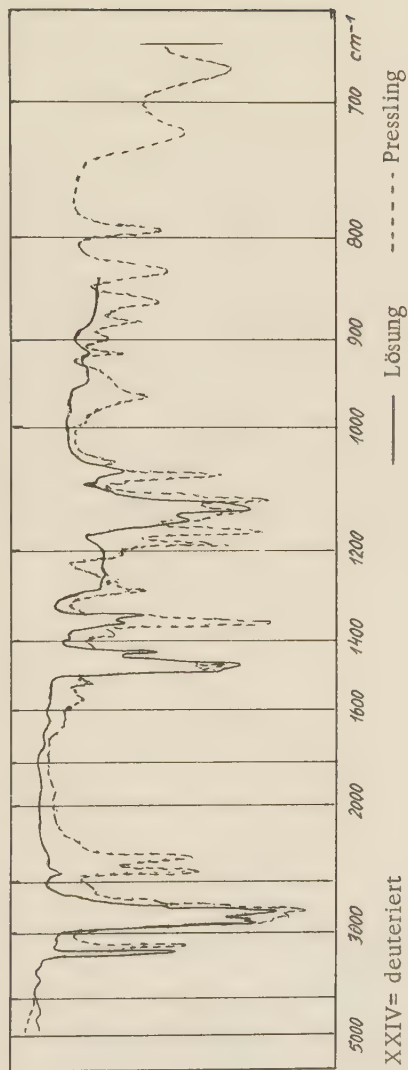
- 37) J. BJERRUM Metal Ammine Formation in Aqueous Solution, Copenhagen 1941
- 38) G. SCHWARZENBACH u. Mitarb. Helv. Chim. Acta 33, 947 (1950)
Komplexbildung mit Polyaminen 963
I - XI 974
985
995
35, 1291 (1952)
2333
2337
36, 23 (1953)
581
39, 722 (1956)
- 39) A. E. MARTELL u. M. CALVIN Die Chemie der Metallchelativverbindungen, Weinheim 1958
- 40) J. van ALPHEN Rec. d. Trav. Chim. 55, 412 (1936)
- 41) E. L. BUHLE, A. M. MOORE u. F. Y. WISELOGLE J. Amer. chem. Soc. 65, 29 (1943)
- 42) J. GMÜNDER Dissertation Universität Basel (1959)
- 43) H. H. HATT Organic Syntheses Col. Vol. II, 208 (1943)
- 44) E. PHILIPPI u. E. GALTER Mh. Chem. 51, 253 (1929)
O. HROMALKA Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 131 (1942)
L. P. KYRIDES u. Mitarb. J. Amer. chem. Soc. 72, 745 (1950)
O. GAWRON u. P. E. SPOERRI J. Amer. chem. Soc. 67, 514 (1945)
- 45) C. MANNICH u. B. KATHER Arch. Pharm. 257, 18 (1919)
- 46) ZU-YONG-KYI u. W. WILSON J. chem. Soc. (London) 1951, 1706
- 47) N. P. NEUREITER J. Amer. chem. Soc. 81, 2910 (1959)
- 48) K. A. FISCHER u. O. F. HECHT USA Pat. 2 610 952 (1952)
- 49) E. FISCHER Liebigs Ann. Chem. 199, 316 (1879)
C. HARRIES u. T. HAGA Ber. dtsch. chem. Ges. 31, 57 (1898)
- 50) H. WIELAND u. E. SCHAMBERG Ber. dtsch. chem. Ges. 53, 1333 (1920)
F. KLAGES Liebigs Ann. Chem. 547, 10 (1941)
O. WESTPHAL Ber. dtsch. Chem. Ges. 74, 759 (1941)
F. KUFFNER u. W. SEIFRIED Mh. Chemie 83, 748 (1952)
- 51) E. L. BUHLE, A. M. MOORE u. F. Y. WISELOGLE J. Amer. chem. Soc. 65, 29 (1943)
M. RINK Arch. Pharmaz. 292/64, 225 (1959)
- 52) A. DARAPSKY u. Mitarb. Ber. dtsch. chem. Ges. 45, 1660 (1912)
J. prakt. Chem. (2) 96, 251 (1917)
146, 219 (1936)
218 (1936)
J. prakt. Chem. (2) 152, 267 (1939)

- 53) T. CURTIUS u. L. HUSSONG J. prakt. Chem. (2) 83, 271 (1911)
54) J. R. BAILY u. L. A. MIKESKA J. Amer. chem. Soc. 38, 1782 (1916)
55) A. DARAPSKY J. prakt. Chem. (2) 96, 283 (1917)
56) J. R. BAILY u. W. T. READ J. Amer. chem. Soc. 36, 1756 (1914)
57) F. T. FITCH u. D. S. RUSSEL Anal. Chem. 23, 1469 (1951)
Can. J. Chem. 29, 263 (1951)
R. C. VICKERY J. chem. Soc. (London) 1954, 385
R. M. TICHAN u. W. E. BENNETT J. Amer. chem. Soc. 79, 1293 (1957)
58) H. WOLF Dissertation Universität München (1956)
59) J. THIELE u. J. R. BAILY Liebigs Ann. Chem. 303, 90 (1898)
J. THIELE u. K. HEUSER Liebigs Ann. Chem. 290, 25 (1896)
60) W. O. NEUMANN Dissertation Universität München (1957)









Lebenslauf

Am 22. März 1929 wurde ich als Sohn des Kunstgewerbezeichners Karl Heinrich Mayer (+) und seiner Ehefrau Paula, geb. Wirth, in Heidenheim an der Brenz geboren. Dort besuchte ich von 1936 bis 1940 die Grundschule und danach die Hellensteinoberrealschule. Die Reifeprüfung bestand ich im Sommer 1949. Anschliessend arbeitete ich 18 Monate als Textilpraktikant in der Württembergischen-Cattunmanufactur in Heidenheim. Im Sommersemester 1951 wurde ich an der Phil. theol. Hochschule in Regensburg immatrikuliert. Im Februar 1955 legte ich die Diplomchemiker-Vorprüfung und nach dem Übergang an die Universität München im Januar 1957 die Hauptprüfung ab. Daran anschliessend arbeitete ich unter Leitung von Herrn Prof. Dr. H. Stetter an der Diplom- und Doktorarbeit. Seit Januar 1959 bin ich als Assistent mit der Betreuung eines Saales im Organisch-Chemischen Praktikum beauftragt.

